

XIII ENCUENTROS DE RESIDENTES DE LA SAHTA

Historias Clínicas de Hipertensión Arterial Diabetes y Riesgo Vascular

2021

Editores:

Antonio Espino Montoro

Rafael Molero Payán

José Manuel López Suárez

María Adoración Martín Gómez



XIII ENCUENTRO DE RESIDENTES DE LA SATHA

Historias Clínicas de Hipertensión Arterial Diabetes y Riesgo Vascular

Editores:

Antonio Espino Montoro

Rafael Molero Payán

José Manuel López Suárez

María Adoración Martín Gómez

Andalucía, Noviembre 2021

ISBN: 978-84-09-35811-3

© Copyright 2021 Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular (SAHTA).

Reservados todos los derechos.

El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por medio alguno, sin la previa autorización por escrito de los titulares del Copyright.

A los efectos previstos en el artículo 32.1, párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Riesgo Vascular con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales. Cualquier acto de explotación de la totalidad o parte de las páginas de Riesgo Vascular con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales necesitarán oportuna autorización.

PRÓLOGO

Este prólogo es algo especial por dos motivos. El primero es por que a pesar de las grandes dificultades que hemos vivido en este año y medio por la pandemia del COVID-19, por fin ve la luz nuestro noveno libro sobre Historias Clínicas de HTA, Diabetes y Riesgo Vascular, como proyecto de continuidad anual, que nos hizo suspender nuestro último Encuentro con los residentes de la SAHTA que teníamos organizado desde la ciudad de Osuna (Sevilla) así como nuestro Congreso del año 2020. El segundo motivo es que después de muchas reuniones con la Junta Directiva de la SAHTA hemos podido llevar a cabo el Encuentro en la primavera del año 2021, pero de forma on-line, y ello hizo que se perdiera parte del encanto de la convivencia entre residentes, así como un número importante de casos clínicos ya que se tuvo que restringir el aforo de casos a muchos menos del habitual por el nuevo formato.

A pesar de todo ello se llegó a buen puerto y gracias a la colaboración y esfuerzo de muchos residentes andaluces de diferentes especialidades médicas, la reunión fue un gran éxito porque los casos presentados fueron muy representativos de los objetivos de nuestra Sociedad con una presentación excelente.

De parte de los editores damos las gracias a todos los residentes por la presentación de su caso clínico al Encuentro y la enhorabuena a los seleccionados, presentados y premiados y pedir disculpas a aquellos que no se seleccionaron que no fue por la calidad del caso sino por la limitación anteriormente mencionada.

Este año se cumple los 10 años que la SAHTA empezó a plasmar los casos clínicos en un libro con ISBN y actualmente estos documentos son de gran validez en el campo de la HTA y el Riesgo Vascular y para ello este año se contó con un plantel de editores nuevos (50%) y residentes de múltiples especialidades tanto de atención primaria como especializada.

El primer encuentro con residentes se celebró en el año 2008 en Antequera (Málaga) por lo que este año se ha celebrado el XIII Encuentro de Residentes de la SAHTA 2021 de forma ininterrumpida salvo el año 2020 que debido a la pandemia no se llevó a cabo. Se han editado en formato escrito monográfico los últimos 9 Encuentros. Es importante remarcar, como hacemos todos los años, la progresión en cuanto a la calidad y exposición de historias clínicas realizadas por nuestros residentes siendo algunos casos clínicos excepcionales quedando plasmados esos conocimientos en la monografía, de tal forma que algunos médicos que vienen a nuestro Congreso anual nos indican que prefieren el libro de casos clínicos ya que es una forma de aprender a diagnosticar y tratar mejor a sus pacientes de riesgo vascular por tener una visión más real del paciente de consulta. Ello nos enorgullece y nos anima a seguir adelante con nuevos casos para el próximo año.

Como todos los años el comité editorial ha evaluado, de forma objetiva, anónima e individualizada todos los casos clínicos recibidos asignándole una puntuación a cada caso por cada editor y los que tuvieron mejor puntuación media fueron los seleccionados y los que se presentaron públicamente y se recogen en esta monografía.

Este libro se edita todos los años con ISBN y se regala junto con la documentación a los asistentes al Congreso anual de la SAHTA que este año 2021 se celebra en Granada.

Pretendemos con esta monografía concienciar sobre la enfermedad cardiovascular a todos los médicos que acuden a nuestro Congreso, así como servir de repaso rápido y didáctico del manejo de los mismos. Consideramos que los contenidos científicos aquí incluidos van a ser de utilidad práctica, fuente de conocimientos y que van a cumplir con nuestro reto fundamental que es el mejor manejo del paciente que padece HTA y otros factores de riesgo cardiovascular.

Para terminar, agradecemos a la SAHTA y a su Comité Científico el apoyo y esfuerzo que anualmente realizan para que esta monografía sea editada y para que el Encuentro de Residentes se siga llevando a cabo año tras año.

Queremos que este libro despierte un gran interés y aprovechamos para animar a sus lectores y fundamentalmente a los residentes, a que participen activamente en el próximo Encuentro con una selección de sus mejores Historias Clínicas de HTA, Diabetes y Riesgo Vascular y la aportación de nuevos conocimientos para que en un futuro se incremente la calidad científica de esta publicación.

Esperamos que el año próximo volvamos a nuestro Encuentro de Residentes de la SAHTA con la misma dinámica de antes, presencial, y desde nuestra sede oficial en Osuna y no de forma virtual (on-line) como se ha realizado este año ya que este Encuentro no sólo supone una fuente de conocimientos, sino que también un punto de convivencia y de amistad.

Andalucía, noviembre 2021.

Editores:

Antonio Espino Montoro

Rafael Molero Payán

José Manuel López Suárez

M^a Adoración Martín Gómez

PRÓLOGO

Hace 13 años que iniciamos los Encuentros de Residentes de la Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular (SAHTA), plataforma que ha servido a su vez para realizar el Concurso de Casos Clínicos de Residentes. Es una de las actividades anuales destacables que organiza SAHTA y creemos que el formato de los mismos fomenta la interrelación entre los residentes y los estimula a la presentación de casos, a la vez que promueve la formación clínica.

El formato virtual entendemos que es el más adecuado en este año con motivo de la pandemia que estamos sufriendo por el COVID-19. Aún así ha constituido una experiencia enriquecedora para todos, para los residentes y para los médicos adjuntos que han participado como jurado evaluador.

La presentación de casos clínicos sobre riesgo vascular siempre constituye una fuente de aprendizaje tanto para los que presentan el caso como para el resto de médicos interesados en formarse en riesgo vascular. Mediante esta recopilación entendemos que podemos mejorar el conocimiento del proceso del enfermar y del manejo diagnóstico y terapéutico de casos no habituales pero que se pueden presentar en cualquier momento en la práctica clínica diaria.

El presente libro es fruto de muchas horas de trabajo de muchas personas, los participantes por prepararse y presentar los casos, los evaluadores por juzgar el contenido y la presentación de los casos, en muchas ocasiones difícil por la calidad de los mismos.

Por último, agradecer a los organizadores su tiempo dedicado y su interés por mantener una de las actividades destacadas que anualmente organiza SAHTA, como son el Dr. Espino, el Dr. Molero Payán y todos aquéllos que han colaborado en la evaluación de los casos en la presente edición.

Espero y deseo que todos nos aprovechemos y aprendamos mucho de su lectura.

Francisco José Fuentes Jiménez
Presidente de la SAHTA

ÍNDICE

CASO CLÍNICO 1

MUJER DE 58 AÑOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE LARGA EVOLUCIÓN, ACTUALMENTE RESISTENTE. 14

CASO CLÍNICO 2

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN PACIENTE CON FEOCROCITOMA. NO SIEMPRE LA HTA ES EL SINTOMA PRINCEPS. 21

CASO CLÍNICO 3

DEBILIDAD MUSCULAR Y PARESTESIAS EN VARÓN DE EXTREMO RIESGO CARDIOVASCULAR..... 26

CASO CLÍNICO 4

MUJER DE 47 AÑOS CON PÉDIDA DE VISIÓN, ¿QUÉ DEBEMOS EVALUAR? 33

CASO CLÍNICO 5

AFECTACIÓN OCULAR COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE UNA HIPERTENSIÓN ARTERIAL GRAVE NO CONOCIDA..... 40

CASO CLÍNICO 6

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO SIGNO DE UNA VASCULITIS..... 50

CASO CLÍNICO 7

EN BÚSQUEDA DEL CULPABLE 58

CASO CLÍNICO 8

MUJER DE 44 AÑOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PRECOZ, LO QUE LA GENÉTICA ESCONDE. 65

CASO CLÍNICO 9

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA A ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL EN PACIENTE MONORRENO, UN RETO DIAGNÓSTICO. 72

CASO CLÍNICO 10

DOLOR ABDOMINAL, HIPERTENSIÓN Y ALGUNA COMPLICACIÓN..... 80

CASO CLÍNICO 11

MÁS ALLÁ DEL TEMBLOR 88

CASO CLÍNICO 12

“HALLAZGO INESPERADO ANTE EL ESTUDIO DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA” 96

CASO CLÍNICO 13

PACIENTE CON INCIDENTALOMA SUPRARRENAL Y DOPAMINA ELEVADA EN ORINA..... 105

CASO CLÍNICO 14

EXPERIENCIA CON INSULINA GLARGINA 300 U/ML EN PACIENTE DE EXTREMO RIESGO CARDIOVASCULAR CON NEUMONÍA BILATERAL POR SARS-COV-2 112

CASO CLÍNICO 15

UNA PACIENTE JOVEN CON EDEMA AGUDO DE PULMÓN 120

CASO CLÍNICO 16

MUJER DE 70 AÑOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE DIFÍCIL CONTROL E HIPERCALCEMIA..... 128

CASO CLÍNICO 17

UN CASO POCO COMÚN DE EMERGENCIA HIPERTENSIVA 135

CASO CLÍNICO 18

VARÓN DE 52 AÑOS CON DOLOR DORSAL REFRACTARIO..... 142

CASO CLÍNICO 19

HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE CON GENÉTICA COMPLICADA..... 154

CASO CLÍNICO 20

¡ESTE CUERPO NO ES EL MÍO! 160

CASO CLÍNICO 21

PACIENTE MÉDICO HIPERTENSO CON TENSIÓN NORMAL EN LA CONSULTA: ¿NOS QUEDAMOS TRANQUILOS? 169

CASO CLÍNICO 22

LA IMPORTANCIA DEL MANEJO CORRECTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS Y LA DETECCIÓN DE HTA REFRACTARIA DE LARGA DATA..... 175

CASO CLÍNICO 23

EMERGENCIA HIPERTENSIVA SECUNDARIA A CONSUMO DE COCAÍNA EN PACIENTE EN HEMODIÁLISIS 184

CASO CLÍNICO 24

LACTANTE HIPERTENSO. UN RETO DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA..... 192

CASO CLÍNICO 25

ALTERACIONES SEGMENTARIAS ECOCARDIOGRÁFICAS. MÁS ALLÁ DE LA CAUSA ISQUÉMICA. 197

CASO CLÍNICO 26

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: UNA PESADILLA INTERMINABLE205

CASO CLÍNICO 27

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL: MÁS ALLÁ DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA. 213

CASO CLÍNICO 28

¿HEMÓLISIS SECUNDARIA A HTA Ó HTA SECUNDARIA A HEMÓLISIS?220

CASO CLÍNICO 29

ACCIDENTES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS DE REPETICIÓN EN PACIENTE CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR. 227

CASO CLÍNICO 30

ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL BILATERAL EN UN CASO DE SÍNDROME DE LERICHE 234

XIII ENCUENTRO DE RESIDENTES

Casos Clínicos

CASO CLÍNICO 1

MUJER DE 58 AÑOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE LARGA EVOLUCIÓN, ACTUALMENTE RESISTENTE.**AUTORES:**

(1) Jiménez, P., (2) Hernández Quiles, C., (2) Jiménez de Juan, C., (3) Lanseros Tenllado, J., (4) GÁMEZ MANCERA, R., (2) Ollero Baturone, M.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico interno residente 4º Año Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, (4) Residente de 3er año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Mujer de 58 años que es derivada a medicina interna por hipertensión refractaria. Entre sus antecedentes destacaba la presencia de una atrofia renal derecha consecuencia de varios episodios de ureterohidronefrosis y pielonefritis derecha. Se realiza el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial resistente de causa desconocida, donde las opciones más probables son la falta de adherencia terapéutica (o un tratamiento incorrecto), la pseudohipertensión (por hipertensión de bata blanca, manguito no adecuado, etc.), la escasa adherencia a las modificaciones del estilo de vida, u otras causas de hipertensión arterial secundaria. Tras comprobar una adecuada adherencia terapéutica y una oportuna adaptación a las modificaciones del estilo de vida, el estudio de otras causas de hipertensión arterial secundaria, llega a la sospecha clínica de hipertensión arterial secundaria a riñón presor atrófico derecho. Para tratar éste, dado que el riñón no es funcionante, se decide realizar embolización de la arterial renal de dicho riñón, con mejoría importante la sintomatología.

Palabras claves: Hipertensión arterial, hipertensión refractaria, atrofia renal.

INTRODUCCIÓN

El caso clínico que se presenta, constituye un supuesto clínico de gran interés por varias cuestiones. Para empezar, la hipertensión arterial, es sin duda una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la población española y, como consecuencia, una de las que más consultas clínicas ocasiona tanto en atención primaria como en urgencias y hasta en las consultas de muchos

especialistas (médicos internistas, nefrólogos o cardiólogos, por ejemplo). De hecho, el 42.6% de la población española mayor de 18 años es hipertensa⁽¹⁾. Además, actualmente, es el factor de riesgo que más contribuye a la mortalidad cardiovascular y se estima que un 54% de los ictus y un 47% de las coronariopatías son atribuibles a ésta⁽²⁾. El caso que se presenta, supone toda una lección en el manejo de esta patología al requerir el estudio y la reflexión sobre conceptos de gran importancia dentro de esta entidad como son la hipertensión arterial resistente, la hipertensión seudoresistente, la hipertensión arterial secundaria, la fisiopatología que condiciona la hipertensión dentro de la enfermedad renal, así como el manejo y caracterización del “riñón presor”. Esta última entidad, aporta al caso un valor especial al ser compleja, poco caracterizada y en muchas ocasiones olvidada. Lo que, unido a un tratamiento eficaz⁽³⁾, hacen necesario para el clínico su conocimiento y estudio con objeto de poder ofrecer al paciente las opciones terapéuticas oportunas en aras de dar la mejor solución a su problema.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años que acude derivada por su médico de atención primaria. Entre sus antecedentes no constaban alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Era hipertensa desde los 47 años. A este factor de riesgo asociaba una obesidad grado IV. No siendo ni diabética ni dislipémica. Como otros antecedentes destacaba la presencia de litiasis renales múltiples que habían condicionado la presencia de ureterohidronefrosis y pielonefritis derecha que se complicó con un absceso renal que requirió drenaje percutáneo del mismo en 2004 y que había condicionado posteriormente una atrofia de este mismo riñón de forma residual, aunque con creatininas en rango. Respecto a su tratamiento, se encontraba actualmente con olmesartan 40 mg, hidroclorotiazida 50 mg, espironolactona 100 mg, manidipino 20 mg, bisoprolol 10 mg 1 al día, doxazosina 8 mg 1 al día, simvastatina de 20 mg, metformina 850 mg 2 veces al día y omeprazol 20 mg. La paciente es derivada a medicina interna tras haber presentado varios episodios de crisis hipertensivas con tensiones arteriales de hasta 230/100 mmHg (cifras iguales en ambas extremidades superiores). Tras una valoración inicial comprobando una adecuada adherencia a la dieta hiposódica, al tratamiento y las medidas higienicodietéticas se solicita una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) que muestra unas tensiones arteriales sistólicas medias de 184 mmHg (siendo de 183 mmHg la media diurna y de 187 mmHg la media nocturna) (*Ver imágenes 1 y 2*).

Imagen 1

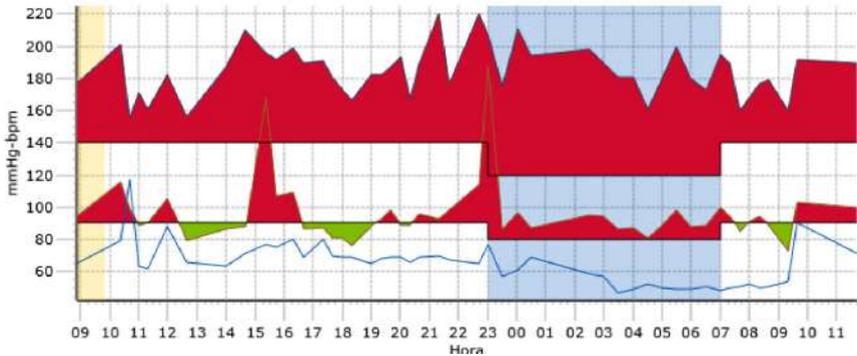


Imagen 2

Resultados de PA braquial

Periodo	Hora	Muestras	SIS media mmHg (+/- DE)	DIA media mmHg (+/- DE)	FC media lpm (+/- DE)	Carga de PA Sis (%)	Carga de PA Dia (%)
General	08:52-11:42 (26:50)	48	184 (+/-15,8)	96 (+/-19,8)	65 (+/-13,4)	100	87
Periodo diurno	07:00-23:00	35	183 (+/-16,3)	95 (+/-16,1)	68 (+/-13,3)	100	54
Periodo nocturno	23:00-07:00	13	187 (+/-14,4)	97 (+/-27,7)	56 (+/-8,8)	100	100
Periodo de bata blanca	08:52-09:51 (1st Hr.)	1				100	100
	Maximum		177	94	65		
	Mean		177	94	65		
Descenso nocturno: SYS = -2% DIA = -2,3%							

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dados los datos aportados, se emite el Juicio clínico de hipertensión arterial resistente de causa desconocida. La Hipertensión arterial puede ser definida como resistente cuando el tratamiento recomendado no logra reducir la presión arterial por debajo de 140 mmHg de presión arterial sistólico o por debajo de 90 mmHg de presión arterial diastólica⁽⁴⁾. Se recomienda que este control subóptimo sea confirmado mediante MAPA o automedición de la presión arterial (AMPA). Otro requisito importante es que la propuesta terapéutica establecida debe incluir, a parte de las modificaciones del estilo de vida oportunas, al menos 3 o más fármacos a la máxima dosis tolerada siendo al menos 1 de ellos un diurético y típicamente incluyendo un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (o un antagonista del receptor de aldosterona tipo 2) y un bloqueante del canal de calcio. Previo a establecer el diagnóstico, es necesario además descartar la existencia de hipertensión arterial seudoresistente, que es aquella consecuencia de las siguientes causas: - La falta de adherencia a la medicación prescrita. - La conocida como “hipertensión de bata blanca”, que

supone aquella tensión arterial elevada en consultas que en cambio aparece controlada en las mediciones ambulatorias (mediante MAPA o AMPA). - La que es consecuencia de un error en la medición, bien por el uso de manguitos de tamaño inadecuado, por ejemplo. - La que se encuentra falsamente elevada consecuencia de la calcificación de la arterial braquial, especialmente frecuente en pacientes mayores. - La desencadenada por una incorrecta pauta terapéutica. Una vez descartada estas opciones, es necesario evaluar causas de hipertensión arterial resistente. Siendo adecuado comenzar por valorar que ésta no sea consecuencia de: - Inadecuados hábitos y estilos de vida, como la obesidad, grandes ganancias de peso, consumo excesivo de alcohol o gran ingesta de sodio. - Consumo de sustancias o drogas vasopresoras (cocaína, esteroides anabólicos, regaliz, etc.). - Daño orgánico avanzado, especialmente ERC o rigidez arterial extensa. - Formas secundarias de Hipertensión arterial no detectadas. Las cuales, suponen un amplio número de opciones. Entre ellas: o Hiperaldosteronismo primario o Enfermedad renovascular aterosclerótica o Apnea del sueño o Enfermedad renal crónica o Feocromocitoma o Displasia fibromuscular o Coartación aórtica o Enfermedad de Cushing o Hiperparatiroidismo

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

La paciente y su pareja aseguraban una adecuada adherencia terapéutica tanto a la terapia farmacológica como a las modificaciones del estilo de vida. Negaba toma crónica de fármacos o drogas vasopresoras, se había realizado un MAPA que descartaba la hipertensión de bata blanca y no parecía ser consecuencia de un error en la pauta terapéutica o la medición. Se realizó un estudio de hipertensión arterial secundaria con analítica rutinaria, test de Nugent, catecolaminas y metanefrinas en orina, parathormona, perfil tiroideo, factor de crecimiento insulínico 1, polisomnografía y ecocardiograma que no mostraron hallazgos que justificasen la clínica.

Se realizó además una determinación de aldosterona y renina plasmática que mostró elevación de la actividad de renina plasmática de 5.3 [0.6-4.3] ng/ml/h con una actividad de aldosterona de 37 [7-30] ng/dl. Lo que supone un cociente de aldosterona plasmática y actividad de renina plasmática de 6.98, lo que podría ser secundario a un hiperaldosteronismo secundario. Éste, cuando se relaciona con hipertensión arterial, suele guardar relación con hipertensión renovascular, tumores productores de renina, neoplasias renales como el tumor de wilms o el hemangiopericitoma o algunas neoplasias pulmonares o del tracto urogenital⁽⁶⁾. Por ello, para el estudio morfológico y funcional renal se solicitaron una ecografía, una tomografía computarizada con contraste y una gammagrafía respectivamente. La ecografía mostró una atrofia probablemente postobstruktiva/postpielonefrítica del riñón derecho midiendo en el aproximadamente 6 cm en su eje máximo (*ver imagen 3*).

El riñón izquierdo es de tamaño normal sin alteraciones parenquimatosas ni dilatación de los sistemas excretores. La tomografía computarizada mostró un riñón derecho de aspecto atrófico que presenta pequeñas microcalcificaciones a nivel de la pelvis y un riñón izquierdo que presenta un aumento global del tamaño, probablemente de tipo compensatorio sin que actualmente existan signos de pielonefritis aguda (ver imágenes 4 y 5). La gammagrafía mostró una pobre incorporación del trazador al parénquima del riñón derecho, que aparece disminuido de tamaño y con distribución irregular del radiofármaco, con escasa eliminación durante el estudio. El riñón izquierdo aparece aumentado de tamaño, con morfología conservada (ver imagen 6). La eliminación está retrasada por ectasia en pelvis y uréter. La curva del riñón derecho es de escasa amplitud y aplanada. La del izquierdo muestra un aumento no significativo del tiempo medio de eliminación. El test de captación relativo fue del 3.3 % para el riñón derecho y del 96.7 % para el izquierdo. Por tanto, se concluye que la paciente presenta un riñón derecho de pequeño tamaño y prácticamente anulado funcionalmente y un riñón izquierdo con aumento compensador de tamaño, que presenta discreta ectasia pieloureteral no significativa, sin otras alteraciones. Ante la sospecha de que se pudiera tratar de un riñón presor, se contacta con radiología intervencionista para realización de embolización renal. A la realización de éstas, se visualiza riñón derecho atrófico con arteria renal permeable junto a un riñón izquierdo compensador sin estenosis de arteria renal. Se procede a cateterizar selectivamente la arteria renal derecha y se emboliza con partículas de 300-500 micras hasta conseguir la oclusión completa del parenquimograma. A continuación, se colocan 4 coils fibrados (1 de 4 mm y 3 de 3 mm de diámetro.) En serie de control (serie 4) se visualiza oclusión de arteria renal con permeabilidad de arteria suprarrenal con escasa colateralidad renal. Se coloca un coil adicional de 4 mm y mismas características en arteria renal a nivel de salida de rama suprarrenal. A las 24 horas del procedimiento, las cifras tensionales comenzaron a controlarse sin dificultad, tomándose cifras de 124/68 mmHg en ambos brazos, requiriendo la reducción del tratamiento hipotensor. Al alta queda con Irbesartán 300 mg 1 al día y Bisoprolol 5 mg 1 al día. Por todo ello, se establece el diagnóstico final de hipertensión arterial secundaria a riñón atrófico presor derecho.

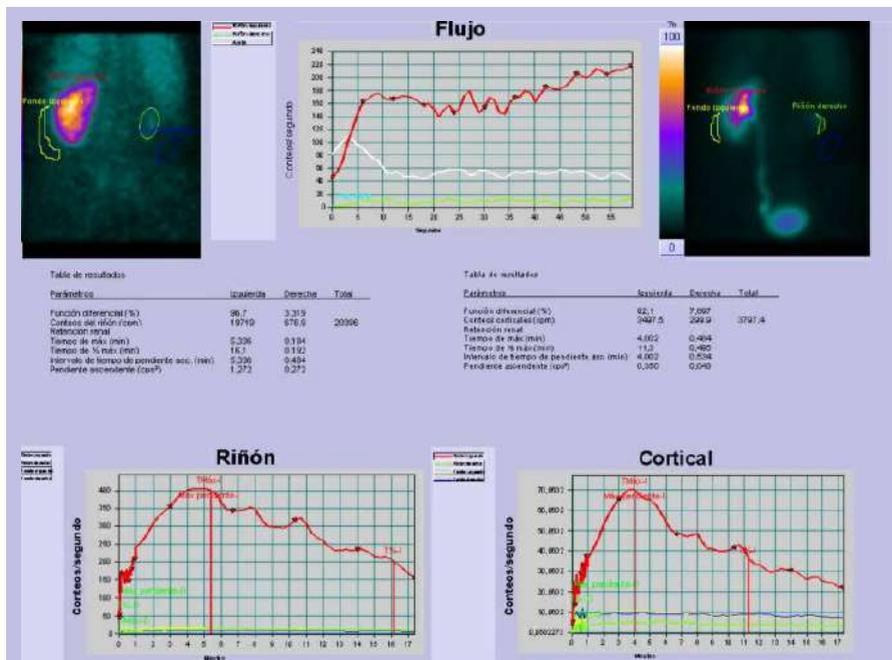
Imagen 3 y 4



Imagen 5



Imagen 6



DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El caso que se presenta, es un caso de hipertensión arterial secundario a un riñón presor. El riñón presor es una entidad manejada con relativa frecuencia en la práctica clínica diaria que, sin embargo, se encuentra escasamente descrita en la literatura. La relación de la hipertensión con la enfermedad del parénquima renal se encuentra más que descrita y documentada como también lo es la relación de la hipertensión con la nefropatía vascular⁽⁴⁾. La hipertensión es una complicación frecuente en el riñón no funcionante⁽⁶⁾. Entre los mecanismos que condicionan esta situación, parecen jugar un importante papel los mismos que son consecuencia de la hipertensión en la enfermedad renal crónica. Cobrando gran importancia el aumento en la secreción de renina y angiotensina-II consecuencia de la disminución del filtrado glomerular y la activación del sistema nervioso simpático (muy abundante en la vscultura renal). Así mismo, también se ha descrito una disminución en la síntesis de óxido nítrico (NO) y una peor respuesta vasodilatadora del endotelio renal⁽⁷⁾. En estos casos, la embolectomía se ha descrito en múltiples ocasiones como un tratamiento eficaz de la hipertensión ocasionada, incluso en pacientes que no serían candidatos a cirugía, siendo una indicación clásica de ésta técnica^(3,8). De ahí la importancia de un adecuado conocimiento de la patología que se presenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez, E., Delgado, E., Fernández-Vega, F., Prieto, M. A., Bordiú, E., Calle, A., ... Sorriquer, F. (2016). Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Revista Española de Cardiología*, 69⁽⁶⁾, 572–578.
2. Márquez-López, L., Alfaro-Lara V. Introducción a la hipertensión arterial: Concepto, etiología, epidemiología y estudio inicial. En: Espino-Montoro A, Stiefel-García-Junco P. *Manual de hipertensión arterial y lípidos: tablas y algoritmos*. 1ª ed. Madrid. Editorial You &S. 2018. 1-10.
3. Millard, F. C., Hemingway, A. P., Cumberland, D. C., & Brown, C. B. (1989). Renal embolization for ablation of function in renal failure and hypertension. *Postgraduate Medical Journal*, 65(768), 729–734.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. (2019). *Revista Española de Cardiología*, 72⁽²⁾, 160.e1-160.e78.
5. Núñez-Vázquez Á, Handal-Ponce D, Fernández-Robelo D, Rodríguez-Florez S. [Internet]. 14/11/2017. *Guías Fisterra: Hiperaldosteronismo primario y secundario*. [Consultado el 22/02/20].
6. Estors B, Hernández A, Calleja E, Rodrigo M, Lumbrera J, Marhuenda C. Nefrectomías en riñón no funcionante, ¿estamos haciendo lo correcto?. *Cir Pediatr* 2016; 29: 120-123.
7. Arroyo, D., Quiroga, B., & de la Fuente, G. de A. (2019). Hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(81), 4772–4778.
8. Ramaswamy, R. S., Akinwande, O., & Tiwari, T. (2018). Renal Embolization: Current Recommendations and Rationale for Clinical Practice. *Current Urology Reports*, 19⁽³⁾, 5.

CASO CLÍNICO 2

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE UN PACIENTE CON FEOCROCITOMA. NO SIEMPRE LA HTA ES EL SINTOMA PRINCEPS.**AUTORES:**

(1) del Can Sánchez, D., (2) De Lara Gutiérrez, I., (2) Piñar Rodríguez, A., (3) Canelo Moreno, J., (4) SOTO MORENO, A., (4) PUMAR LÓPEZ, A.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Interno Residente de 4º año de Endocrinología y Nutrición. HU Virgen del Rocío. Sevilla., (2) Residente de 3er año de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (3) Residente de 2º año de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (4) Especialista en Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Aunque la forma clásica de presentación de un feocromocitoma es con paroxismos de cefaleas, palpitaciones e HTA o, con HTA mantenida, se han reportado también formas de debuts atípicos, que de igual manera, requieren un diagnóstico y abordaje precoz para evitar el potencial desenlace fatal que puede conllevar esta patología⁽¹⁾. Presentamos el caso de un paciente varón de 41 años que nos fue remitido a las consultas de Endocrinología exclusivamente por hiperhidrosis. A pesar de tener una baja sospecha clínica de Feocromocitoma, se le determinaron metanefrinas urinarias para su despistaje, apareciendo claramente elevadas. En la RMN de glándulas adrenales solicitada, se advirtió una gran masa adrenal izquierda de 13 cm, sugestiva de Feocromocitoma. El paciente fue sometido a una suprarrenalectomía que resultó curativa.

El feocromocitoma es un tumor raro que a menudo se presenta con síntomas atípicos. Es una entidad que requiere ser sospechada y que exige un abordaje precoz médico y quirúrgico⁽¹⁾. En nuestro caso, el único dato de sospecha y clave para su diagnóstico fue la hiperhidrosis.

Palabras claves: Hta, feocromocitoma, hiperhidrosis.

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es un tumor cromafín de la médula adrenal. Suele ser funcionante y productor de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y tiene una elevada morbimortalidad cardiovascular, si no es detectado de forma temprana y tratado adecuadamente. Además, estos tumores aumentan de tamaño con el tiempo y pueden causar síntomas por efecto masa. Incluso, en

algunos casos invadir o extenderse a tejidos y órganos adyacentes (feocromocitomas malignos)⁽²⁾. De forma excepcional, son bioquímicamente silentes¹.

Su incidencia/prevalencia es baja (2 de cada 100.000 habitantes y año). Sin embargo, constituye una causa frecuente (6'5%) de incidentaloma suprarrenal. La prevalencia de feocromocitoma en pacientes con hipertensión es del 0'5%, constituyendo el 1% de las causas secundarias de hipertensión arterial en la población general⁽¹⁾.

Su forma de presentación clínica clásica es con paroxismos de cefaleas, palpitaciones e hipertensión. Los casos con debut con clínica atípica e inespecífica son raros y a menudo conducen a diagnósticos tardíos.⁽¹⁾

Se presenta el caso de un paciente joven con feocromocitoma, sospechado por una clínica de hiperhidrosis mantenida y de larga evolución. Además, presentaba HTA -no paroxística- presumiblemente bien controlada y no sospechosa de ser secundaria a hipersecreción adrenérgica -feocromocitoma-.

Destacamos la importancia de tener en cuenta la presencia de síntomas sutiles y no típicos, como puede ser la hiperhidrosis mantenida de nuestro paciente para la sospecha del feocromocitoma, patología que requiere un diagnóstico y abordaje precoz para tener un porvenir exitoso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Un varón de 41 años de edad fue remitido a nuestra Consulta de Endocrinología por hiperhidrosis. El paciente refería presentar hiperhidrosis continua y de larga evolución (más de 15 años) y fundamentalmente en cara, cuello y tronco. No tenía carácter episódico, aunque sí fluctuaciones, pero no presentando en los momentos de mayor intensidad, otra clínica propia de hipersecreción adrenérgica -cefalea, palpitaciones o HTA-.

Refería como único antecedente de interés, tener una HTA, presumiblemente bien controlada con IECA, Tiazida y Antagonista del Calcio (Enalapril 20 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg y Amolidipino 5 mg). Si bien, durante la fase de estudio, presentó cifras de TA en torno a 150/90 mm Hg.

Se le solicitaron T4 libre-TSH (que fueron normales) y catecolaminas urinarias (a pesar de la baja sospecha de Feocromocitoma). Dichas catecolaminas urinarias resultaron muy elevadas {metanefrinas 3,3 nmol/mgCr (VNR: <0'9 nmol/mgCr), normetanefrinas 28 nmol/mgCr (VNR <2 nmol/mgCr), Ácido Vanilmandélico 272 nmol/mgCr (VNR<45'2 nmol/mgCr)} y diagnósticas de Feocromocitoma/Paraganglioma.

En RMN de suprarrenales efectuada, se detectó gran masa adrenal izquierda de 9,8 cm en eje craneocaudal y 13,1 x 6,8 cm en axial, que no invadía estructuras

vecinas pero sí desplazaba el polo superior de riñón izquierdo y cuerpo y cola de páncreas. La intensidad de señal interna era hipointensa en secuencias ponderadas en T1 y marcadamente hiperintensos en secuencias ponderadas en T2.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La clínica, aunque de baja sospecha -hiperhidrosis mantenida- junto a las metanefrinas y Ác Vanidilmandélico francamente elevados, y la gran masa adrenal izquierda detectada en la RNM con característica radiológicas específicas, nos permitió realizar el diagnóstico de Feocromocitoma.

Se inició tratamiento alfa-bloqueante prequirúrgico con Fenoxibenzamina 10 mg cada 12h, que se le incrementó a 20 mg/12 h y que permitió la suspensión de la medicación antiHTA previa, consiguiéndose la remisión de la hiperhidrosis y el control de la TA (cifras en torno a 100/65). Presentó como efectos secundarios de la medicación taponamiento nasal y eyaculación retrógrada.

Varios días antes de la intervención, se inició tratamiento B-bloqueante (Propanolol 10 mg/8 h).

Además, se solicitó estudio genético para mutaciones asociadas al síndrome de Feocromocitoma-Paraganglioma Hereditario (SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, SDHA, MAX, RET, VHL, KIF1B, FH) que fue negativo para dichas mutaciones.

A continuación, fue sometido a suprarrenalectomía izquierda, que resultó curativa.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

La Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica fue de Feocromocitoma de 12 cm de tamaño, con cambios hemorrágicos.

Si bien, la cirugía resultó exitosa y curativa, con remisión de la clínica del paciente y resolución de su HTA. El paciente presentó un postoperatorio tórpido con inestabilidad hemodinámica por vasoplejía que requirió tratamiento con aminas (noradrenalina y adrenalina) y terlipresina. Posteriormente, desarrolló una fístula quillosa que resolvió con tratamiento conservador.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Con este caso queremos resaltar la crucial necesidad de hacer despistaje de feocromocitoma en pacientes con hiperhidrosis mantenida. Más aún, si es joven y presenta HTA, aunque esta última, no sea un síntoma primordial.

La hiperhidrosis afecta casi al 3% de la población. Consiste en sudación excesiva, como consecuencia de la hiperactividad de las glándulas sudoríparas.

Se considera localizada, cuando se limita de forma exclusiva a la cara, palmas de manos, plantas de pies y axilas, y suele ser de etiología idiopática. Por el contrario, la hiperhidrosis generalizada puede acompañar a un proceso febril, ser secundaria a la toma de fármacos (fisostigmina, pilocarpina, antidepresivos tricíclicos) o a alteraciones endocrinas subyacentes (hipoglucemia, tirotoxicosis y o feocromocitoma) siendo debida a una descarga adrenérgica - sistema autónomo simpático y medula adrenal-⁽³⁻⁴⁾

La detección precoz del feocromocitoma es esencial, ya que su tratamiento médico o quirúrgico previene complicaciones cardiovasculares⁽⁵⁾, que pueden ser incluso fatales. Los pacientes con feocromocitoma e hipertensión tienen un riesgo 14 veces superior de padecer eventos cardiovasculares como el Infarto Agudo de Miocardio o Accidente CerebroVascular.⁽⁶⁻⁷⁾

Además, el hecho de ser, en un 1/3 de los casos, debido a mutaciones germinales, estamos obligados a hacer estudio genético de las mutaciones asociadas al síndrome de Feocromocitoma-Paraganglioma Hereditario⁽⁸⁻⁹⁾, como se hizo en nuestro paciente, que resultó negativo.

Tras el diagnóstico, nuestro paciente fue sometido a una suprarrenalectomía curativa, tras su tratamiento alfa y betabloqueante previo preceptivo.

Concluimos con este caso que el feocromocitoma es una entidad que por la necesidad de requerir un diagnóstico y abordaje precoces para evitar complicaciones vasculares, potencialmente fatales, debe ser sospechado en pacientes con clínica sutil, como puede ser la hiperhidrosis mantenida de nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99⁽⁶⁾:1915-42.
2. Arton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract.* 2000;6:249-252.
3. Callejasa MA, Grimaltb R, Cladellas E. Actualización en hiperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101⁽²⁾:110-118.
4. Strutton DR, Kowalski JK, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:241-8.
5. Florentine S., Gurpreet A., Beuschlein F. Perioperative management of endocrine active adrenal tumors. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2018.
6. Prejbisz A., Lenders J. W., Eisenhofer G., Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Journal of Hypertension.* 2011;29(11):2049-2060.

7. *Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? J Clin Endocrinol Metab. 2013;98: 1100 –1106.*
8. *Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002; 346:1459 –1466.*
9. *Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res. 2012;44:328–333.*

CASO CLÍNICO 3

DEBILIDAD MUSCULAR Y PARESTESIAS EN VARÓN DE EXTREMO RIESGO CARDIOVASCULAR**AUTORES:**

(1) Mora Delgado, J., (2) Rubio Marín, P., (2) Lojo cruz, c., (2) Rosal Obrador, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR 4º Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz), (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de un varón de 74 años con diagnóstico hace más de 30 años de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia y antecedentes tanto personales como familiares de infarto agudo de miocardio en edades precoces. Fue derivado a consulta de Medicina Interna por su médico de atención primaria por pérdida progresiva de fuerza en todas las extremidades con parestesias de dos meses de evolución. Fue ingresado con diagnóstico al alta de mielopatía compresiva y déficit de B12, mejorando discretamente tras tratamiento suplementario. Seis meses después sufrió un empeoramiento clínico, ingresando en el contexto de rabdomiolisis decidiéndose retirada de Atorvastatina con espectacular mejoría posterior. Se realizó electromiograma que evidenciaba proceso miopático con signos de denervación. Considerando historia clínica y antecedentes, se sospechó miopatía inducida por estatinas. Se realizó biopsia muscular y estudios de inmunología dirigidos estableciéndose el diagnóstico de miopatía necrotizante disimmune asociado a anticuerpos anti 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Se inició tratamiento con Alirocumab 150mg con excelente tolerancia logrando alcanzar objetivos de LDL según las guías de práctica clínica actuales. Se realizó test genético para descartar predisposición arritmogénica maligna dados sus antecedentes siendo positivo para uno de ellos. El objetivo de este caso clínico es ilustrar el diagnóstico diferencial en esta situación así como su manejo terapéutico.

Palabras claves: Miopatía, Autoinmune, Estatinas

INTRODUCCIÓN

Las estatinas reducen significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares, generalmente son seguras y tienen un perfil de efectos secundarios aceptable. Solo en raros casos (aproximadamente 1 de cada 10,000 personas tratadas por año) las estatinas causan daño muscular grave, con debilidad y niveles ele-

vados de creatina quinasa. En la mayoría de estos casos, los pacientes se recuperan espontáneamente después de suspender el tratamiento con estatinas⁽¹⁾. Sin embargo, se reconoce que, en casos muy raros, se desarrolla una miopatía autoinmune en pacientes tratados con estatinas, caracterizada por debilidad muscular, evidencia de necrosis de células musculares en la biopsia y la presencia de autoanticuerpos contra la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa⁽²⁾. Este caso clínico ilustra las características clínicas, su proceso diagnóstico, el uso razonado de pruebas complementarias, los mecanismos patológicos y el tratamiento de la miopatía autoinmune asociada a las estatinas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 74 años. Su madre falleció a los 68 años y su padre a los 53, ambos tras infarto agudo de miocardio (IAM). Tenía 5 hermanos varones, todos fallecidos tras IAM antes de los 40 años. Tuvo 3 hijos, el mayor varón fallecido a los 36 años tras tromboembolismo pulmonar, y 2 mujeres, una de ellas con Factor V Leyden y mutación del gen Metilentetrahidrofolato reductasa.

El paciente no presentaba alergias medicamentosas conocidas. Exfumador desde los 40 años (IPA 20). Padecía de hipertensión arterial grupo C grado 1, diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia con cifras de LDL al diagnóstico superiores a 200mg/dl. IAM a los 40 años, realizándose doble bypass aortocoronario. Bloqueo auriculoventricular de tercer grado que precisó marcapasos permanente hace 10 años. Ateromatosis carotídea bilateral intervenida hace 8 años mediante endarterectomía. Claudicación intermitente con artropatía periférica crónica grado IIA por obliteración femoropoplítea. Insuficiencia renal crónica estadio IIIB. Diverticulosis. Hiperuricemia. Déficit de vitamina B12 y fólico con necesidad de suplementación hace 6 años. Colescistectomizado. Diestro. Caminaba con bastón debido a debilidad en miembros inferiores.

Su tratamiento domiciliario era Metformina 1000mg/Sitagliptina 50mg c/12h, Valsartán 160/Amlodipino 10/HCTZ 25mg c/24h, Pantoprazol 20mg c/24h, Bisoprolol 2,5mg c/12h, Amitriptilina 25 mg/12h, Ranolazina 375 mg/12h, Ezetimibe 10mg/Atorvastatina 80mg, Ácido acetil salicílico 100mg c/24h, Alprazolam 500mcg a demanda, Furosemida 40mg c/24h, Pentoxifilina 400mg c/12h, Tamulosina 400mcg c/24h.

Nuestro paciente es derivado a consulta de Medicina Interna por su médico de atención primaria por pérdida progresiva e insidiosa de fuerza en las cuatro extremidades y parestesias de dos meses de evolución. Refiere asimismo episodios recurrentes (cada 3 semanas aproximadamente) de dolor abdominal y rectorragia.

A la exploración destacaba una hipotrofia muscular de predominio proximal en las 4 extremidades, discreta palidez terrosa, hipoperfusión leve acra en ambos pies, pulsos femorales filiformes, edemas blandos bilaterales hasta rodillas, corazón rítmico a buena frecuencia, abdomen en batracio, blando, con dudosa hepatomegalia de 2 cm y hernia umbilical.

Ingresó a cargo de Medicina Interna por tetraparesia subaguda con sospecha de mielopatía por déficit de vitamina B12. Se solicitó análisis de rutina destacando creatinina 1,25 mg/dL (0,6-1,2), ácido úrico 10,3 mg/dl (3,4-7), AST 116 U/L (0-37), ALT 126 U/L (0-40) con GGT normal, LDH 485 U/L (135-250), creatina quinasa (CK) 223 U/L (30-200), TSH 7,78 UI/mL (0,3-5), T4 libre 1,43 ng/dL (0,9-2,1), 25OH Vitamina D 12,80 ng/mL (30-80), vitamina B-12 51 pg/mL (190-1132), anticuerpo anticélula parietal positivo (título >1/160), hemoglobina 13,6 g/dL (14-17), volumen corpuscular medio 92 fL (80-100), hemoglobina corpuscular media 30 pg (27-32), hierro sérico 38 mcgr/dL (59-158), colesterol total 273 mg/dL, HDL 37 mg/dL, LDL 170 mg/dL, triglicéridos 332 mg/dL y lipoproteína A 42mg/dL.

Se realizó resonancia magnética craneal y cervical (tras reprogramar previamente marcapasos) en la que destacaban protrusiones discosteofitarias en niveles C3-C4, C4-C5, C5-C6 que provocaban deformidad de la vertiente anterior del cordón medular con afectación foraminal derecha en niveles C3-C4 y C4-C5 y afectación foraminal bilateral en nivel C5-C6. Se apreciaba un aumento de señal medular desde nivel C3-C4 hasta C4-C5 en relación con mielopatía compresiva.

Se realizó colonoscopia que objetivó divertículos y hemorroides internas sin sospecha de otras formaciones.

Ante los hallazgos descritos se inició suplementación con ácido fólico y B12, con mejoría ostensible de la clínica que motivó el ingreso, siendo alta 2 semanas más tarde.

Seis meses después acudió a urgencias tras sufrir empeoramiento clínico, con dificultad para subir escaleras, caídas frecuentes, dificultad para bajarse del coche... precisando ayuda para actividades instrumentales básicas como lavarse la cabeza, afeitarse o cortar un filete, ingresando nuevamente en nuestro hospital.

En esta ocasión, presentaba a la exploración tetraparesia 4-/5 de predominio crural. Reflejos de estiramiento muscular simétricos algo disminuidos de forma generalizada. Sin alteraciones de la sensibilidad ni el tacto.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En este contexto, el primer paso es distinguir la lasitud (desfallecimiento o falta de fuerzas) de la debilidad muscular propiamente dicha. Los pacientes con

lasitud a menudo se quejan de debilidad generalizada inespecífica. En comparación, aquellos con verdadera debilidad muscular generalmente aquejan imposibilidad de realizar tareas específicas, como subir escaleras o peinarse y sensación de “pesadez” o “rigidez” en las extremidades, lo cual concuerda con nuestra historia clínica^(2,3).

El examen físico debe incluir una búsqueda cuidadosa de los trastornos que pueden causar la percepción de debilidad, así como pruebas de fuerza muscular. La afectación de la sensibilidad generalmente no se asocia a las causas habituales de debilidad muscular, aunque existen algunas excepciones como las miopatías infecciosas, ciertas miopatías inducidas por fármacos, la miopatía tiroidea y las miopatías metabólicas hereditarias⁽⁴⁾.

Determinar el patrón de debilidad muscular también es importante. La debilidad muscular proximal que presenta nuestro paciente se aprecia con más frecuencia algunas miopatías (*tabla 1*). Las principales categorías de enfermedad muscular incluyen trastornos inflamatorios, endocrinopatías, miopatías metabólicas, fármacos y toxinas, infecciones y las diversas causas de Rabdomiolisis⁽⁵⁾.

Tabla 1

Inflamatoria	Polimiositis. Dermatomiositis. Cuerpos de inclusión. Vasculitis .Overlap (lupus, esclerodermia, artritis reumatoide...)
Endocrinológica	Hipotiroidismo. Enfermedad de Cushing
Iones	Hipopotasemia. Hipofosfatemia. Hipocalcemia. Hiper o hiponatremia
Tóxicos y fármacos	Drogas de abuso. Corticoesteroides. Colchicina. Antipalúdicos. Inhibidores HMG-CoA reductasa. Penicilamina. Zidovudina
Infecciosas	Virus. Bacterias: piomiositis. Hongos. Parásitos: triquinosis, toxoplasmosis
Rabdomiolisis	Trauma. Convulsión. Otras situaciones de estrés
Metabolopatías	

Teniendo en cuenta la historia clínica y antecedentes de nuestro paciente, la primera posibilidad y más fácilmente descartable al poder comprobar la relación causa-efecto tras retirar el fármaco era una miopatía inducida por estatinas.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Se realizó nueva resonancia magnética de cráneo y columna en la que no se apreciaban cambios significativos en cuanto a la columna cervical, existiendo signos de mielopatía compresiva, pero a nivel dorsal presentaba fractura-aplastamiento de platillos superiores de cuerpos vertebrales D2, D3 y D4 de evolución aguda.

No se realizó estudio de conducciones nerviosas (ENG) porque el paciente era portador de marcapasos. En la electromiografía (EMG) se observaban signos de denervación activa en la mayor parte de los músculos explorados. No se registraron fasciculaciones. Resultaban especialmente llamativos los trazados de esfuerzo de ambos bíceps (*figura 1*), que mostraban unidades motoras de escasa amplitud y reclutamiento precoz. Estos hallazgos planteaban la posibilidad de un proceso miopático con signos de denervación.

Figura 1. Electromiograma (bíceps)



Tras retirar la estatina el paciente presenta una mejoría clínica espectacular sin necesidad de ningún otro tratamiento específico. Al alta se solicitó valoración por la unidad referente de patología neuromuscular del H. U. Virgen del Rocío, realizándose biopsia muscular que evidenció miopatía necrotizante con aumento de expresión de MHC-I e infiltrados inflamatorios focales perivasculares, y anticuerpos anti HMG-CoA reductasa positivos ^(2,73).

Así, se estableció el diagnóstico de miopatía necrotizante disimmune asociado a anticuerpos anti HMG-CoA reductasa.

Dados los antecedentes personales y familiares del paciente se planteó la posibilidad de posible miopatía congénita asociada, por lo que se solicitó panel de cardiopatías arritmogénicas (ABCC9, ACTC1, ACTN2, BAG3, CASQ2, CAV3, CRYAB, CSR3, DES, DMD, DMPK, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FKTN, FLNA, FLNC, GLA, JPH2, JUP, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, PD-LIM3, PKP2, PLN, PRKAG2, RBM20, RYR2, SCN5A, SGCD, TAZ, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNT2, TP63, TPM1, TRIM63, TTN, TTR, VCL) detectándose una variante de significado incierto en TTN p.(Ser20749Thr).

Se inició alirocumab 150 mg con excelente tolerancia, con normalización de cifras de CK y enzimas hepáticas a los 2 meses, colesterol HDL 37 mg/dl, LDL 42 mg/dl y TG 120 mg/dL.

Posteriormente se modificó el tratamiento antidiabético pautándose empaglifozina y dulaglutide con buena tolerancia reduciendo el valor de hemoglobina glicosilada hasta 6,1% en el último control con excelente control glucémico.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El diagnóstico de miositis sintomática y mionecrosis puede ser sencillo si se basa en una asociación temporal tanto para el inicio de terapia con estatinas como para la resolución con su retirada⁽¹⁾.

Sin embargo, algunos pacientes como el descrito pueden presentar inicialmente síntomas musculares insidiosos sin una elevación significativa de la CK sérica, la cual debe interpretarse en el contexto clínico ya que elevaciones discretas pueden relacionarse con hipotiroidismo o lesiones musculares durante el ejercicio físico⁽³⁾.

En algunos pacientes es difícil tener certeza de que los síntomas musculares se deben al tratamiento con estatinas. Se propuso un sistema de puntuación, el índice clínico SAMS (SAMS-CI) para síntomas asociados a las estatinas. La validación del sistema de puntuación mostró que una puntuación menor a 5 tenía un valor predictivo negativo del 91% al excluir correctamente a los pacientes con mialgia secundaria a estatinas⁽⁵⁾.

Ningún tratamiento es necesario en la mayoría de casos de síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS) más allá de suspender el fármaco. Dos excepciones son la rabdomiolisis y la miopatía necrotizante inmunomediada, que requieren un control cuidadoso casi siempre en un entorno hospitalario. La biopsia muscular obtenida al inicio de la rabdomiolisis mostraría mionecrosis sin vasculitis o inflamación significativa. Una biopsia posterior podría mostrar infiltración de células mononucleares sugestiva de un proceso de reparación inflamatoria^(3,4,5).

La miopatía necrotizante inmunomediada se asocia con la presencia de un anticuerpo contra la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Se estima que esto ocurre en 2 de cada 100.000 individuos tratados con estatinas. Se debe sospechar y solicitar la determinación de estos anticuerpos en el contexto de debilidad proximal simétrica, en muchas ocasiones de aparición y evolución insidiosas incluso con la retirada del fármaco, CK sérica muy elevada (10 veces por encima del valor normal), EMG con potenciales de unidad motora de pequeña amplitud con actividad espontánea aumentada característica de un proceso miopático activo, edema muscular evidente en resonancia magnética e histología con necrosis muscular pero poca o ninguna inflamación, hallazgos que la diferencian de la polimiositis. En cuanto a recomendaciones, estos pacientes deben evitar el consumo de arroz de levadura roja la cual es rico en monacolina K y puede precipitar una Rabdomiolisis^(2,3,4).

En algunos pacientes (como en nuestro caso) no se requiere el uso de fármacos inmunosupresores y basta con la suspensión de la estatina para obtener mejoría clínica. En caso contrario, aunque no hay ensayos aleatorizados, se suele pautar prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día sumado a otro agente, como metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo. Si existe debilidad severa o no responden al tratamiento descrito previamente tras 2 meses el siguiente paso es el uso de inmunoglobulinas intravenosas u otro agente como rituximab. La triple terapia, que generalmente incluye inmunoglobulina intravenosa, es necesaria en torno a un 40% de los pacientes con miopatía autoinmune desencadenada por estatinas según lo descrito en la literatura. Por suerte en nuestro paciente no fue necesario realizar un abordaje agresivo y fue suficiente con la retirada del fármaco responsable^(6,7,8).

La vigilancia debe ser estrecha y es posible que exista una disociación clínico-analítica en los siguientes meses a la resolución del episodio agudo, con CK ligeramente elevada en pacientes asintomáticos y viceversa. Los anticuerpos monoclonales Anti-PCSK9 se perfilan como tratamiento de elección para la hipercolesterolemia en estos casos^(6,7,8).

En definitiva, consideramos útil la exposición de este caso para reflejar que, a pesar del buen perfil respecto a efectos secundarios que presentan las estatinas, existen casos con sintomatología diversa que requieren un diagnóstico diferencial amplio y estructurado, discerniendo los pacientes con probable miopatía secundaria apoyándose en una historia clínica exhaustiva, exploración dirigida y pruebas complementarias, recurriendo a biopsia y determinación de anticuerpos anti HMG-CoA reductasa en casos seleccionados, ofreciendo un tratamiento dirigido en función de la clínica descrita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalakas MC, Longo DL. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-1747.
2. Hussenbux A, Hofer M, Steuer A. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: importance of early recognition. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78⁽⁶⁾:352-353.
3. Mammen AL, Longo DL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med*. 2016;374⁽⁷⁾:664-669.
4. Mohassela P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5⁽¹⁾:11-20.
5. Nazir S, Lohani S, Tachamo N et al. Statin-associated autoimmune myopathy: a systematic review of 100 cases. *Journal of Clinical Rheumatology Issue*. 2017;23⁽³⁾:149-154.
6. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31⁽²⁾:179-186.
7. Sharma P, Timilsina B, Adhikari J et al. Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: an extremely rare adverse effect from statin use. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9⁽⁶⁾: 503-506.
8. Taylor BA, Thompson PD et al. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics*. 2018;15⁽⁴⁾:1006-1017.

CASO CLÍNICO 4

MUJER DE 47 AÑOS CON PÉDIDA DE VISIÓN, ¿QUÉ DEBEMOS EVALUAR?

AUTORES:

(1) Jiménez de Juan, C., (2) Ternero Vega, J., (3) Díaz Jiménez, P.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Interno Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (3) Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se presenta el caso de una mujer de 47 años, gran ex fumadora, pero sin antecedentes personales de interés. Fue derivada a consulta de Medicina Interna desde el servicio de Oftalmología para estudio de enfermedad sistémica subyacente, tras haber sufrido un episodio de trombosis de rama venosa retiniana del ojo izquierdo, con pérdida de visión prácticamente completa en ese ojo. En la primera consulta se objetivaron cifras de presión arterial elevadas, que se confirmaron posteriormente, así como sobrepeso. En las pruebas complementarias, se detectó una hipercolesterolemia aterogénica no conocida. A través de anamnesis, la exploración y las pruebas solicitadas, se descartaron razonablemente enfermedades sistémicas, así como entidades protrombóticas. Finalmente, se consideró que la patología vascular retiniana estaba en relación con los factores de riesgo cardiovasculares mencionados: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y sobrepeso. Se aconsejó pérdida de peso y se inició tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y antiagregación con AAS.

Palabras claves: “Trombosis venosa retiniana”, “hipertensión arterial”, “factores de riesgo cardiovasculares”.

INTRODUCCIÓN

Las factores de riesgo cardiovasculares producen una elevada morbimortalidad. A las enfermedades cardiovasculares clásicas, el ictus y la cardiopatía isquémica, hay que sumarle otras que producen, asimismo, un elevado gasto sanitario y un gran coste en cuanto a pérdida de funcionalidad e independencia. Nos referimos a cuadros como la enfermedad renal crónica, la arteriopatía y neuropatía periférica o a las diferentes causas de patología ocular que se producen como consecuencia de la hipertensión arterial o la diabetes mellitus mal controladas. En este capítulo se va a desarrollar un caso clínico de trombosis

venosa retiniana, una patología poco conocida por los médicos generalistas, pero muy prevalente, ya que se trata de la segunda causa de ceguera por patología vascular retiniana tras la retinopatía diabética.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 47 años, entre cuyos antecedentes no constaban alergias a fármacos, era ex fumadora de 40 cigarrillos al día desde los 15 años de edad hasta 2016 (consumo acumulado de 58 paquetes/año), no tomaba alcohol, y había consumido cocaína de forma esporádica en la juventud. No refería hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM-2) ni dislipemia (DLP). Como otros antecedentes destacables había sufrido una tuberculosis pulmonar a los 10 años de edad, con una reactivación posterior a los 31 años que fue tratada, y estaba en seguimiento por Neurología por migraña, recibiendo tratamiento preventivo con Amitriptilina. En cuanto a sus antecedentes ginecoobstétricos, había tenido una única gestación finalizada en parto natural (G1P1), no había sufrido abortos y presentó la menopausia a los 45 años. Tenía un estilo de vida sedentario y tendencia al sobrepeso. Había sido intervenida de conización cervical, mastoplastia y colecistectomía.

En agosto de 2019 consultó en Urgencias de Oftalmología por pérdida de visión brusca e indolora del ojo izquierdo. En la exploración oftalmológica se objetivó una agudeza visual (AV) de 0,7 en ojo derecho y con el ojo izquierdo únicamente percibía objetos borrosos. En la arcada temporal superior se apreciaba una hemorragia macular rodeada de exudados lipídicos, compatible con una trombosis de la rama temporal superior de la vena retiniana del ojo izquierdo. La tensión ocular se encontraba dentro de los límites de la normalidad. Tras esta consulta en Urgencias, se derivó a consulta de Oftalmología y a Medicina Interna para estudio de enfermedad sistémica.

En la anamnesis dirigida la paciente negaba síntomas de enfermedad sistémica: no había presentado astenia, pérdida de peso, artritis, artralgiás, fiebre inexplicada, lesiones cutáneas ni fotosensibilidad. Negaba, asimismo, aftosis orogenital. No tenía antecedentes de abortos ni de fenómenos trombóticos previos ni familiares. Únicamente tenía quejas de xerostomía, sin xeroftalmia.

Interrogada acerca de las características de su cefalea, la describía como hemicránea izquierda, punzante, con fotofobia y sonofobia asociadas, aunque sin aura migrañosa. No presentaba claudicación mandibular ni de cinturas escapular o pelviana. No había tenido tampoco episodios de amaurosis fugaz.

En la exploración física, la paciente presentaba buen estado general, estaba consciente y orientada en las tres esferas y tenía buena coloración, hidratación y

perfusión de piel y mucosas. La tensión arterial (TA) era de 160/100 mmHg en el brazo derecho y de 165/100 mmHg en el izquierdo, y la frecuencia cardiaca de 65 latidos por minuto. El IMC era de 29. No se auscultaron soplos en la auscultación cardiaca, a nivel de carótidas ni en el abdomen. La auscultación respiratoria fue rigurosamente normal. El abdomen era blando, depresible y sin visceromegalias. Las extremidades presentaban pulsos simétricos y no tenía edemas ni signos de trombosis venosa profunda. No objetivaron lesiones dérmicas.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con la historia clínica descrita se establecieron los siguientes juicios clínicos:

- Trombosis de rama venosa retiniana de ojo izquierdo, con las siguientes posibilidades etiológicas:
 - Relacionada con factores de riesgo cardiovascular
 - Enfermedad autoinmune sistémica: vasculitis, enfermedad de Behçet.
 - Estados protrombóticos
- HTA grado 2 de debut
- Síndrome Seco: a descartar Sd. Sjögren o secundario a fármacos.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

A la paciente se le solicitó una analítica completa que incluyó perfiles renal, hepático y tiroideo que fueron normales. El perfil lipídico mostró un colesterol total (Col-t) de 255 mg/dl, con un HDL-colesterol de 67 mg/dl, un LDL-colesterol de 162 mg/dl, índice LDL/HDL de 1 y triglicéridos de 130 mg/dl. La hemoglobina glicada fue de 5%. La proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) fueron normales, así como el proteinograma, complemento y recuento de inmunoglobulinas. En el hemograma no había citopenias ni otras alteraciones de interés. El estudio de orina fue anodino. Se realizó un estudio de autoinmunidad que incluyó ANA, ANCA y HLA-B51, así como los anticuerpos anti-fosfolípidos y un estudio completo de trombofilia que resultaron todos ellos negativos. Además, se llevó a cabo una radiografía de tórax que fue anodina, un angio-TC de troncos supraaórticos que descartó estenosis o placas de ateroma, y una gammagrafía de glándulas salivales objetivó una disfunción leve de ambas parótidas.

Se aconsejó pérdida de peso y un estilo de vida saludable. Además, se inició tratamiento con Atorvastatina 80 mg al día y Enalapril 20 mg cada 24 horas, aunque persistía cifras de TA elevadas en consultas. Por este motivo se solicitó una monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) de 24 horas, que mostró un promedio general de 116/73 mmHg, con promedio diurno de 123/77

mmHg y nocturno de 105/64 mmHg (patrón Dipper). Se sustituyó la Amitriptilina por Propranolol 20 mg cada 12 horas, con buen control de la migraña y mejoría llamativa de la sequedad oral. Se indicó tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg en prevención secundaria de nuevos eventos trombóticos.

Se establecieron, por tanto, los siguientes diagnósticos finales:

- Trombosis de rama venosa retiniana de ojo izquierdo relacionada con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DLP, tabaquismo, sobrepeso)
- HTA grado 2 (patrón Dipper), bien controlada
- Hipercolesterolemia
- Síndrome Seco secundario a la toma de Amitriptilina

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La trombosis venosa retiniana (TVR) es la segunda causa⁽¹⁾ de ceguera por patología vascular de la retina tras la retinopatía diabética. Su incidencia es similar en ambos sexos, con predominio claro en mayores de 65 años. No obstante, esta entidad podemos encontrarlo en personas jóvenes y suelen estar relacionada con enfermedades sistémicas o enfermedades protrombóticas, en cambio, en personas mayores de 50 años suele estar vinculados con factores de riesgo cardiovascular no controlados.

La TVR se clasifica habitualmente en función de la localización anatómica de la lesión, de este modo distinguiremos dos entidades ⁽²⁾:

- Trombosis de Vena Central de la Retina: la vena central de la retina circula por el interior del nervio óptico paralelamente a la arteria central de la retina, penetrando en la órbita a través de la lámina cribosa. Factores anatómicos relacionados con esta disposición de los vasos y las estructuras pueden condicionar estenosis o alteraciones del flujo sanguíneo que faciliten la formación de trombos.
- Trombosis de Rama Venosa Retiniana: son oclusiones venosas que afectan a las distintas ramificaciones de la vena central de la retina tras la bifurcación de la misma en sus ramas superior e inferior, y en las siguientes subdivisiones segmentarias. Aparecen fundamentalmente en pacientes con retinopatía hipertensiva o diabética.

Los principales factores de riesgo^(1,3) para el desarrollo de TVR son la HTA, la diabetes mellitus (DM), la hipercolesterolemia, los estados de trombofilia, la hiperviscosidad sanguínea y la presencia de glaucoma de ángulo abierto (relacionado principalmente con la trombosis de vena central),

Los factores de riesgo cardiovascular son, sin duda, los más relacionados con la TVR. La HTA es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta patología, seguido de la hipercolesterolemia, la DM, el tabaquismo y la obesidad. Un reciente estudio descriptivo obtuvo un porcentaje de pacientes hipertensos y dislipémicos cercanos al 70%⁽⁴⁾. El tabaquismo activo o pasado se objetivó en el 43% de los pacientes. La DM y la obesidad estaban presentes en el 32 y 34% de los pacientes respectivamente. En este estudio la mayoría de los pacientes que presentaban factores de riesgo cardiovascular eran mayores de 50 años, mientras que los menores de 50 años tenían mayores tasas de enfermedades protrombóticas.

La etiopatogenia de esta enfermedad es poco conocida, aunque se ha relacionado fundamentalmente con los cruces arteriovenosos que se producen en la retinopatía hipertensiva o diabética. Las ramas venosas retinianas quedan por debajo de las arteriales en estos cruces, produciéndose una estenosis de su luz y un enlentecimiento del flujo a su través, lo cual predispone a la formación de trombos.

En estos pacientes es necesario descartar enfermedades sistémicas que predispongan a fenómenos trombóticos: como el síndrome antifosfolípido (y las diferentes entidades que pueden contribuir a su desarrollo) y las vasculitis. En el caso que nos ocupa no existían signos, síntomas ni hallazgos analíticos que sugieran una enfermedad autoinmune sistémica. Asimismo, el angioTC de troncos supraaórticos descartó la presencia de vasculitis de grandes y medianos vasos. Un metaanálisis cuyo objetivo fue determinar la relación de los diferentes factores trombofílicos con la TVR, tuvo como resultados una Odds Ratio (OR) de 8.9 (IC 95% 5.7-13.7) para hiperhomocisteinemia y de 3.9 (IC 95% 2.3-6.7) para los anticuerpos anticardiolipina⁽⁵⁾. La mutación del gen MTHFR, mutación del factor V Leiden, deficiencia de proteína C y S y otros factores analizados obtuvieron unos resultados más modestos. La paciente tampoco recibía tratamiento con terapias hormonales ni anticonceptivos orales, fármacos que tradicionalmente se han relacionado con complicaciones trombóticas.

Las neoplasias son otras patologías que favorecen la hiperviscosidad sanguínea, pero la clínica ni las pruebas solicitadas sugerían un proceso tumoral. La poliglobulia, sería otra entidad, pero la paciente presentaba un hemograma normal (Hemoglobina 12,3 g/dl y Hematocrito 39%).

El síndrome seco que refería la paciente puede actuar como factor confuso en el proceso diagnóstico, ya que está descrita su aparición en un porcentaje elevado de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente en el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica, siendo menos frecuente en las vasculitis. En este caso, en presencia

de unos ANA negativos, y con un fármaco potencialmente favorecedor de sequedad mucosa como es la Amitriptilina, se puede descartar el síndrome de Sjögren. Además, es de gran ayuda realizar un ensayo terapéutico retirando fármacos que pueden ocasionar sequedad y comprobar la mejoría sintomática, como se hizo con esta paciente.

La paciente que nos ocupa debutaba con HTA de evolución desconocida (probablemente varios años) y, por tanto, no controlada, además, de una hipercolesterolemia aterogénica, presentando asimismo un antecedente de tabaquismo grave así como un estilo de vida sedentario con sobrepeso. Por tanto, tras descartar otras etiologías relacionadas con esta entidad (patologías procoagulantes y problemas oculares, como el glaucoma), lo más probable era que la TVR estuviera relacionada con estos factores de riesgo cardiovascular.

Con respecto al tratamiento de esta enfermedad, dejando a un margen los tratamientos puramente oftalmológicos, está indicado un control estricto de los factores de riesgo cardiovasculares, fundamentalmente la HTA, como entidad más relacionada con el desarrollo de esta patología. En caso de que existan enfermedades autoinmunes sistémicas es necesario un manejo óptimo de la actividad de la enfermedad. La anticoagulación está indicada únicamente cuando la TVR ocurra en el seno de otra entidad protrombótica como el síndrome antifosfolípido, dado que los estudios realizados son de mala calidad y no reportan buenos resultados en cuanto a efectividad.

Siguiendo las actuales guías de práctica clínica^(6,7), la antiagregación no estaría indicada en esta paciente, dado que la TVR no se considera un evento cardiovascular y su SCORE es $<1\%$ (riesgo bajo), por tanto se consideraría prevención primaria. En el caso que nos ocupa es necesario individualizar el manejo: se trata de mujer joven, con varios factores de riesgo vascular no controlados y una patología que ha ocasionado una gran incapacidad (ceguera prácticamente completa del ojo izquierdo), por la que tuvo incluso que abandonar su trabajo. En este sentido, y teniendo en cuenta que la evidencia en esta patología en concreto es escasa tanto a favor como en contra de la antiagregación, se decidió iniciar antiagregación con AAS 100 mg al menos durante un año, mientras se consiguen controlar adecuadamente el resto de factores de riesgo cardiovasculares.

En conclusión, hay que prestar especial atención a esta patología por su prevalencia y por el riesgo de producir discapacidad. Las modificaciones del estilo de vida y el control óptimo de los factores de riesgo cardiovasculares son esenciales para prevenir esta y otras patologías capaces de producir enfermedad vascular de la retina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2006 May 1;124⁽⁵⁾:726–32.
2. Gomez-Ulla, Francisco; Abaldes M. Manejo de las oclusiones venosas de la retina. In: *Guías de practica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo*. Madrid; 2015.
3. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1939–48.
4. Napal Lecumberri JJ, Sedano Balbas C, Cañal Villanueva J, Hernández Hernández JL. Trombofilia y factores de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana. *Rev Clin Esp*. 2013;213⁽⁵⁾:229–34.
5. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005 Jun 11;93⁽⁶⁾:1021–6.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 18⁽⁷⁾:547–612.
7. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2018 Feb;71⁽²⁾:111.

CASO CLÍNICO 5

AFECTACIÓN OCULAR COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE UNA HIPERTENSIÓN ARTERIAL GRAVE NO CONOCIDA.

AUTORES:

(1) Blanco Taboada, A., (2) FRANCO RUEDAS, C., (3) GARCÍA GARCÍA, L., (4) Rodríguez Carrillo, M., (5) CASTILLO MATUS, M., (6) NARANJO ARELLANOS, M.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de 4º año Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios de Aljarafe. Bormujos. Sevilla., (2) Residente de 4º año de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (3) Especialista en Oftalmología. Hospital de Alta Resolución de Lebrija. Lebrija. Sevilla, (4) Residente de 4º año de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla, (5) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla, (6) Especialista en Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de un paciente joven de veinticinco años, sin factores cardiovasculares ni hábitos tóxicos conocidos, con aparición de una mancha blanquecina en el campo visual de su ojo derecho con signos a la exploración oftalmológica de un cuadro obstructivo macular con congestión papilar bilateral. En un inicio se asoció a un posible cuadro inflamatorio derivándose a las consultas de enfermedades autoinmunes para estudio, identificándose un daño renal asociado no presente en estudios previos, e iniciándose terapia con esteroides. Tras nueva revisión por oftalmología se objetivó cifras de tensión arterial elevadas derivándose al servicio de urgencias para control y tratamiento, decidiéndose estudio e ingreso por parte de nefrología con datos de daño renal crónico y con necesidad de realización de biopsia renal, llegándose al diagnóstico definitivo. La relevancia de este caso radica en la importancia de toma de tensión arterial en todos los pacientes, aún siendo la primera manifestación clínica un daño ocular, junto con un estudio exhaustivo de posibilidad de hipertensión arterial secundaria, siendo la enfermedad renal una de sus causas más prevalentes.

Palabras claves: Hipertensión, retinopatía hipertensiva, glomerulonefritis.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial secundaria es responsable de entre un 5 y un 10% de los casos de hipertensión arterial (HTA). Su diagnóstico es de gran interés, ya

que confiere un riesgo cardiovascular muy elevado (generalmente se presenta como HTA grave y/o refractaria) y la etiología responsable tiene un impacto mayor sobre la morbimortalidad del paciente. Es esencial una buena historia clínica, conocer la historia familiar del paciente, sospecharla ante una edad temprana de aparición, con cifras tensionales extremas, presencia de lesión de órgano diana al diagnóstico o la refractariedad al tratamiento. La enfermedad renal es la principal causa de HTA secundaria, siendo responsable de entre el 10 y el 30% de los casos, por lo que es imprescindible el estudio inicial con análisis de iones, función renal, gases y orina.¹

Las glomerulonefritis (GN) constituyen actualmente en España la tercera de las causas filiadas de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y de entrada en un programa de diálisis, por detrás de la nefropatía diabética y de la enfermedad vascular renal (isquémica e hipertensiva). Varios factores pueden influir negativamente en su pronóstico; de entre ellos destaca la hipertensión arterial. Su prevalencia en las glomerulonefritis es variable, probablemente debido a diferencias demográficas, de tipos histológicos, de tiempo de evolución en el momento del análisis o diagnóstico o a que es difícil diferenciar si es secundaria a la propia nefropatía o a la insuficiencia renal que puede producir ésta. Su influencia negativa en el pronóstico renal puede estar mediada más por la propia insuficiencia renal, de la que puede ser a su vez consecuencia cuando es lo suficientemente severa, que por la propia hipertensión.²

Un deterioro repentino de la visión puede ser el primer síntoma de una enfermedad sistémica grave no diagnosticada previamente o ser consecuencia de una hipertensión arterial grave. Por tanto, la toma de tensión arterial sigue siendo de gran importancia en estos pacientes, junto a un estudio exhaustivo de HTA secundaria.³

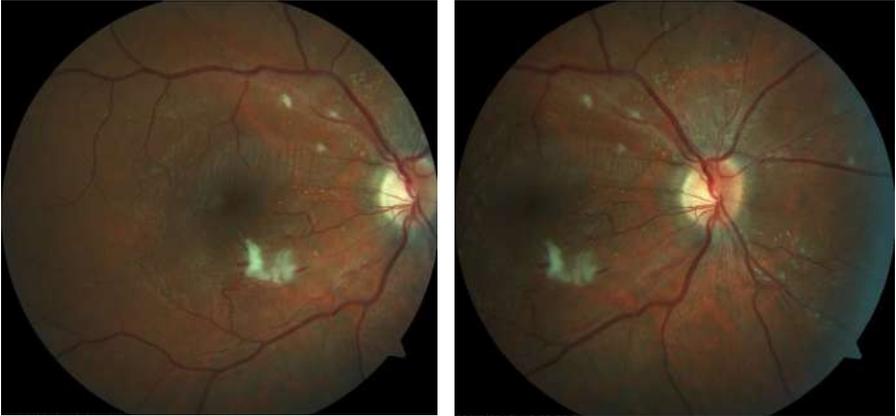
DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 25 años, sin alergias medicamentosas conocidas, sin consumo de tóxicos, no diabetes mellitus, dislipemia ni hipertensión conocida, y cefalea de predominio tensional sin auras en tratamiento domiciliario con Naproxeno y Flumarizina desde el año 2017. Intervenido de nódulo testicular a los 14 años. Como antecedentes familiares destaca padre con HTA (no sabe especificar edad de comienzo, pero alrededor de los 30 años) y tío con patología ocular que no conoce.

Acude a consultas de su médico de atención primaria en Agosto de 2019 por aparición de una mancha blanquecina en el campo visual de su ojo derecho, sin mejoría ni desaparición tras varios días de evolución, acudiendo de nuevo al servicio de Urgencias con derivación de forma preferente al servicio de Oftalmología. En las consultas de Oftalmología en Septiembre de 2019 se realiza fondo de ojo derecho donde se visualizan exudados algodonosos, uno parafo-

veal inferior con alteración de la microcirculación, tortuosidad vascular y edema; y otros dos en región peripapilar medial y superior, temporal, sin signos de vasculitis con vítreo claro (*Imagen 1 y 2*). En el fondo de ojo izquierdo se visualiza un piqueteado de exudados duros peripapilares, con algún exudado algodonoso y ambas papilas engrosadas, por lo que se decidió inicio de tratamiento con prednisona 30 mg diario con pauta descendente de 10 mg cada 20 días.

Imagen 1 y 2



Al mes, acude a nueva revisión de Oftalmología donde se observó en el fondo de ojo derecho la persistencia de exudados algodonosos, con papila elevada pero con una clara mejoría, al igual que en el fondo de ojo izquierdo. Ante la persistencia del cuadro se decidió derivación para estudio a las consultas de Enfermedades Autoinmunes con diagnóstico de cuadro obstructivo bilateral macular con congestión papilar bilateral.

En las consultas de Enfermedades Autoinmunes se inició estudio para descartar cuadro inflamatorio/sistémico que pudiera estar relacionado, objetivándose analíticamente un deterioro de la función renal con Creatinina 1,78 mg/dl, Filtrado glomerular (MDRD) de 51,05 ml/min/1,73m²; proteinuria de 300 y 7 hematíes no dismórficos, no presente en estudios previos.

Se solicitó perfil de autoinmunidad, serología y proteinograma que fueron negativos, y se decidió revisión de forma preferente por Nefrología.

El paciente vuelve a acudir a las consultas de Oftalmología en Enero con visualización en FAG (fluorangiografía) de arterias adelgazadas y ocluidas, sin fuga; con un aspecto obstructivo más que inflamatorio, todo a nivel central y nasal, con telangiectasias y tortuosidad vascular e hiperfluorescencia de papila en ambos

ojos (*Imagen 3*). La OCT de mácula del OD mostró un adelgazamiento de capas internas, con perfil foveal conservado (*Imagen 4*). Se toma la TA en consulta con cifras de 200/120 mmHg decidiéndose derivación urgente al servicio de urgencias, con necesidad de medicación hipotensora y precisando ingreso para estudio dado el deterioro renal no filiado asociado a una crisis hipertensiva.

Imagen 3

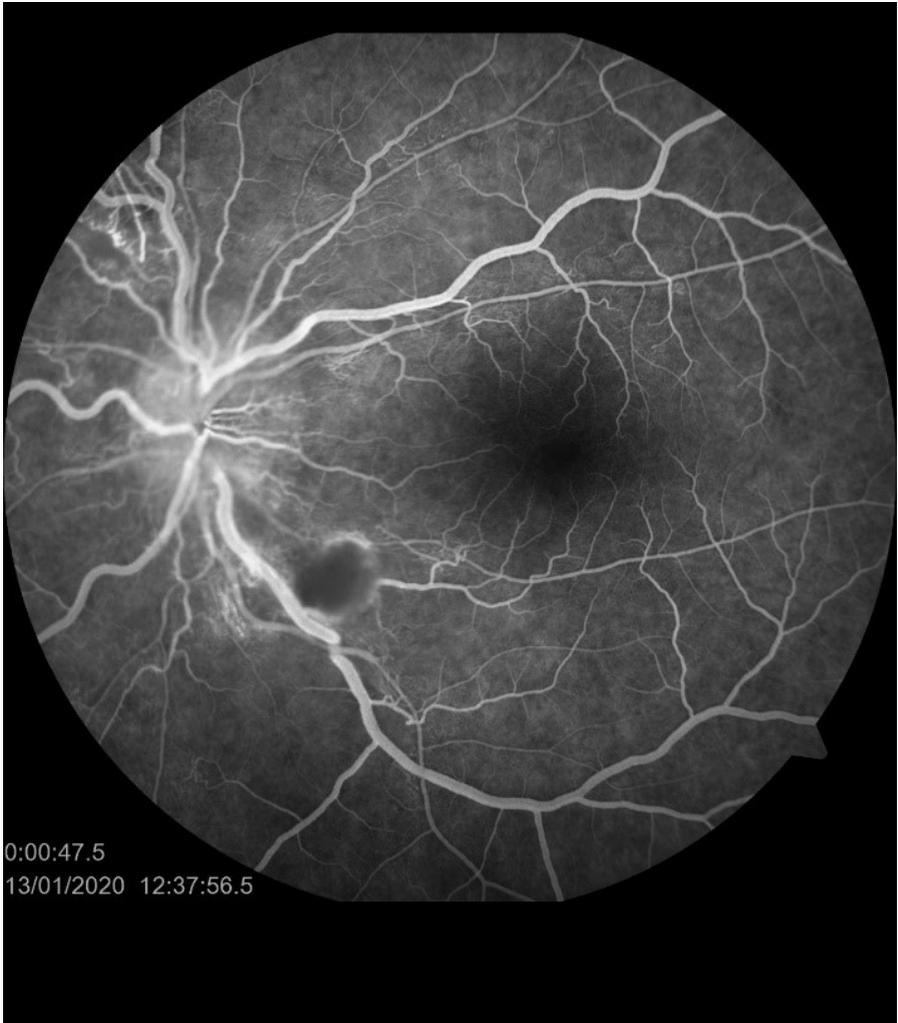
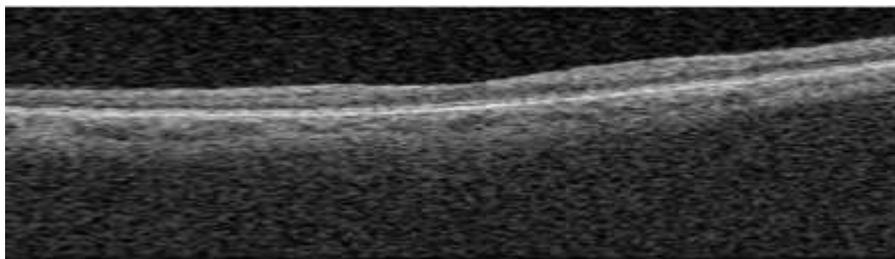


Imagen 4



A la anamnesis en el servicio de Nefrología el paciente no refería artralgias, ni lesiones cutáneas, dolor abdominal, clínica de palpitations, ni disnea ni dolor torácico. Únicamente sudoración profusa y cefaleas de predominio tensional sin auras de 3 años de evolución. Refería nicturia de tres-cuatro veces en la noche de larga data, y orinas espumosas en los últimos 3 meses. No se había tomado nunca la TA en domicilio, con la única determinación en las consultas de Oftalmología.

A la exploración física destacaba sudoración profusa y leve palidez mucocutánea. Auscultación cardiopulmonar normal. Sin soplos carotídeos. Abdomen blando, depresible, sin dolor a la palpación. Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Se inició tratamiento con Amlodipino y Doxazosina con buen control tensional con cifras en torno a 135/85 mmHg; y se solicitaron y revisaron las siguientes pruebas complementarias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- Analítica Septiembre de 2019: Cr 1,78 mg/dl, K 3,2 meq/l, urea 53 mg/dl, con FG (MDRD) de 51,05 ml/min/1,73m²; proteinuria de 300, 7 hematíes no dismórficos; CAC (Cociente albúmina creatinina) 623. Previas analíticas en 2007 con función renal normal.
- Perfil de autoinmunidad: ANCAS, ANAS, Anticardiolipinas, ECA normal. Proteinograma normal. Hiperhomocisteinemia leve sin mutación MTHFR. VSG 19. PCR 30. Ácido fólico 2,7. Vitamina B12 normal. Serología negativa.
- Analítica al ingreso: urea 63 mg/dl, Cr 2.25 mg/dl, iones y perfil abdominal normales. LDH 489. Hemograma: Leucocitos 15090, Hb 14,8 g/dl. Plaquetas 330.000. Coagulación normal. Gasometría normal. Elemental de orina: proteinuria de 300mg/dl, leucocitos, nitritos y hematíes negativos.
- Electrocardiograma: Ritmo sinusal a 90lpm, QRS estrecho con signos de hipertrofia ventricular, sin datos de isquemia aguda.

- Ecografía renal: Riñones de tamaño y morfología normales, con ligera desdiferenciación cortico-medular y grosor cortical conservado, sin dilatación de sistemas excretores ni imágenes sugestivas de litiasis por refringencia o sombra acústica posterior. Pequeños quistes corticales simples. No colecciones intra o perirrenales.

Ecodoppler renal (*Imagen 5*): arterias intrarrenales de ambos riñones con curvas espectrales normales con adecuado ascenso sistólico e índice de resistencia en torno a 0,65, dentro de los límites de la normalidad. Sin signos de HTA renovascular. Afectación renal bilateral con signos de nefropatía médica.

Imagen 5



- Ecocardiografía transtorácica: Ventrículo izquierdo de dimensiones normales, hipercontráctil (FE: 75%), con hipertrofia septal ligera.
- Análítica durante el ingreso: Glucosa 58 mg/dl, urea 69 mg/dl. Cr 1,19 mg/dl. Proteínas totales 6,6. Ca 9,3, P 4,7 meq/l, LDH 400, PCR 11,3. Leucocitos 11450, neutrófilos 7100. Hemoglobina 12,8. Hematocrito 39%. Plaquetas 258000. Reticulocitos 101. Perfil abdominal y biliar normal.

Perfil lipídico normal: Colesterol total 103. HDL 41, LDL 85. Proteinograma normal: Índice Kappa/lambda normal. Complemento normal. Beta 2 microglobulina 3,11. TSH 2,91. Renina 177,10. Actividad renina plasmática calculada 14,76. Aldosterona 20,60, cortisol normal. Metanefrinas y catecolaminas en orina negativas. PTH 48. Autoinmunidad y serología negativa. Frotis sanguíneo normal.

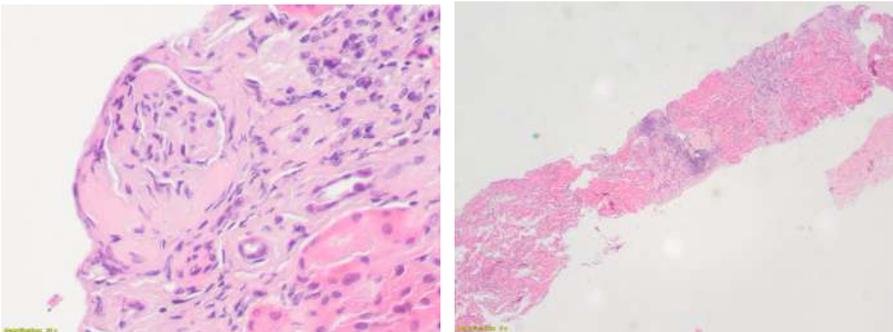
Análítica de orina 24 horas con descenso marcado de proteinuria.

Biopsia renal: 7 glomérulos en total, 3 esclerosados globalmente (42.86%). Uno de ellos está en vías de esclerosis con una gran hialinización en arteriola aferente, creando una gota hialina entre cápsula de Bowman y penacho glomerular (*Imagen 6*). Los otros tres glomérulos presentan capilares abiertos sin depósito de sustancias extrañas. Ausencia de proliferación intra y extracapilar.

Atrofia tubular y fibrosis intersticial del 25%. Presencia de infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario de carácter leve en área perivascular. Foco de necrosis tubular. Ausencia de vasculitis y de Hiperplasia intimal. Arteriolo hialinosis leve. Ausencia de depósitos glomerulares de los antisueros estudiados (IgA, IgG, C3, Kappa y Lambda).

Diagnóstico definitivo: Glomeruloesclerosis global del 42.86% (3/7). Alteraciones compatibles con glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Necrosis tubular focal y atrofia tubular / fibrosis intersticial del 25%. Arteriolo hialinosis leve. Ausencia de vasculitis y de hiperplasia intimal.

Imagen 6 y 7



JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Daño renal crónico G3aA3 por Glomerulonefritis focal y segmentaria. HTA secundaria. Retinopatía hipertensiva.

Se estableció el diagnóstico diferencial de HTA secundaria durante el ingreso: causas renales (enfermedad renal parenquimatosa, HTA renovascular); de origen endocrinológico (hiperaldosteronismo primario, hipercortisolismo, feocro-

mocitoma, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo primario, acromegalia, hiperplasia adrenal congénita), y otras causas: SAHOS, coartación de aorta, farmacológicas o tóxicas; descartándose a su vez causas inflamatorias como vasculitis o lupus eritematoso sistémico.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Durante el ingreso el paciente mantuvo buen control tensional con dos fármacos (Amlodipino y Doxazosina). Se decidió realización de biopsia renal que fue difícil por riñones desdiferenciados obteniéndose material insuficiente, sin otras complicaciones posteriores. Se realizó ecodoppler renal que descartó estenosis de arterias renales y ecocardiografía transtorácica donde se objetivaba un leve daño hipertensivo con hipertrofia septal. Se completó estudio de autoinmunidad, proteinograma, serología que fue negativo. Destacar que durante el ingreso descendió la proteinuria de forma significativa, y desapareció la microhematuria que presentaba en controles previos tras un control adecuado de la tensión arterial, mejorando a su vez la función renal. Con ello, se fue descendiendo la dosis de esteroides pautaada desde oftalmología con buena tolerancia.

Al alta, tras los resultados obtenidos se modificó los fármacos antihipertensivos pautaándose Losartan e hidroclorotiazida 50/12,5 mg un comprimido en la mañana y bisoprolol 2,5 mg al mediodía, con revisión al mes en las consultas.

JUICIO CLINICO FINAL:

- Daño renal crónico G3aA3 por Glomerulonefritis focal y segmentaria. HTA secundaria.
- Retinopatía hipertensiva.
- Hiperhomocisteinemia leve sin mutación MTHFR.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Un deterioro repentino de la visión puede ser el primer síntoma de una enfermedad sistémica grave no diagnosticada previamente. En un paciente joven con una imagen poco clara de las lesiones retinianas (como ocurre en nuestro caso) que no tienen antecedentes ni signos clínicos de una enfermedad sistémica, deben someterse a un cuidadoso examen sistémico con evaluación de la presión arterial.³

Como sabemos, la crisis hipertensiva es una afección potencialmente mortal como resultado de una elevación aguda de la presión arterial (PA) en la que los niveles de PA diastólica suelen ser superiores a 120 mmHg.⁴ Las crisis hiper-

tensivas pueden manifestarse como urgencia hipertensiva sin daño a órganos diana o como emergencia hipertensiva con daño a órganos diana. La hipertensión sistémica no diagnosticada puede conducir a complicaciones cardiovasculares, daño a los capilares del sistema nervioso central, glomérulos renales, retina, coroides y nervio óptico.³

Solo se han publicado unos pocos artículos sobre la pérdida de la visión como el primer síntoma de una insuficiencia renal crónica no diagnosticada previamente, siendo por ello de relevancia nuestro caso.

La retinopatía hipertensiva ocurre típicamente en adolescentes con crisis hipertensivas, en hipertensión aguda en mujeres embarazadas con preeclampsia y eclampsia, así como en pacientes con feocromocitoma y enfermedades renales. La esencia de la coroidopatía/retinopatía es la ausencia de circulación capilar coroidea, que conduce a la necrosis isquémica del epitelio coroideo y del pigmento retiniano (RPE); pudiendo ser las alteraciones visuales el primer signo clínico. El tratamiento de la retinopatía hipertensiva se basa en reducir la presión sanguínea mediante la administración de fármacos antihipertensivos y a veces se han realizado intentos con inyecciones de esteroides. Los signos oculares como el papiledema o el desprendimiento de retina suelen desaparecer unas semanas después de la normalización de la PA sistémica.³

En el caso presentado, el deterioro visual fue el primer síntoma clínico de una enfermedad renal crónica no diagnosticada previamente. En estos casos es imprescindible la toma de TA en consultas y un estudio exhaustivo de HTA secundaria; siendo la afectación renal una de sus principales causas.¹

Las glomerulonefritis (GN) constituyen actualmente en España la tercera de las causas filiadas de insuficiencia renal crónica terminal, por detrás de la nefropatía diabética y de la enfermedad vascular renal (isquémica e hipertensiva). Antes de planificar cualquier tipo de tratamiento en un paciente cuya histología renal revela lesiones de glomerulonefritis focal y segmentaria (GSF), es absolutamente fundamental el diferenciar las formas primarias o idiopáticas de la entidad. El abordaje terapéutico de las formas primarias, sobre todo de las más agresivas, se basa en gran parte, en tratamientos inmunosupresores. Por el contrario, en las formas secundarias los fármacos inmunosupresores no tienen ningún efecto favorable reconocido. La GSF es la manifestación histológica típica de todas aquellas entidades que cursan con una disminución crítica de masa renal y en las que puede aparecer proteinuria, HTA e insuficiencia renal progresiva (tal y como se presenta en nuestro caso).⁵⁻⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Luis Giménez Miranda, Blanca Villacorta Linaza, Virginia Cabello Chaves. ¿Qué alteraciones sobre los iones, gases y orina pueden estar implicadas en el diagnóstico de HTA secundaria? *Manual de hipertensión arterial y lípidos: tablas y algoritmos. Capítulo 4.* 41-54. YOU & YOU. 2018.
2. P. L. Quirós, M. Ceballos, C. Remón, M. C. Hernández Romero, B. Benavides, M. A. Pérez Pérez-Ruilópez, A. Lozano, E. Aznar, M. Rivero, E. Fernández Ru. Hipertensión arterial en las glomerulonefritis primarias crónicas biopsiadas: prevalencia e influencia en el pronóstico renal. *NEFROLOGÍA. Volumen 25. Número 3.* 2005
3. Weronika Pocij-Marciak, Izabella Karska-Basta, Marek Ku niewski, Agnieszka Kubicka-Trz ska, and Bo ena Romanowska-Dixon. Sudden Visual Deterioration as the First Symptom of Chronic Kidney Failure. *Case Rep Ophthalmol.* 2015 Sep-Dec; 6⁽³⁾: 394–400.
4. Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, et al. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res.* 2011;34:367–371.
5. M. Praga. Tratamiento de la gomeruloesclerosis focal y segmentaria. *NEFROLOGÍA. Volumen 25. Número 6.* 2005
6. Kumiko Fukuda, Akira Shimizu, Tomohiro Kaneko et al. A case of secondary focal segmental glomerulosclerosis associated with malignant hypertension. *CEN Case Rep.* 2013 May; 2⁽¹⁾: 68–75

CASO CLÍNICO 6

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO SIGNO DE UNA VASCULITIS

AUTORES:

(1) Moya Megías, R., (2) Roa Chamorro, R., (2) González Bustos, P., (2) Jaén Águila, F., (2) Mediavilla García, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La hipertensión arterial (HTA) secundaria es aquella en la cual puede identificarse una causa y, por tanto, puede ser tratada de forma específica. Se estima una prevalencia alrededor del 5-15% de las personas con HTA.

La búsqueda de HTA secundaria en todos los pacientes hipertensos no es viable ni costo-efectiva. Sin embargo, hay una serie de características que obligan a descartar HTA secundaria, como son el debut de HTA antes de los 40 años, empeoramiento agudo de HTA, HTA resistente, presencia de amplia lesión de órgano diana o alteraciones clínicas o bioquímicas compatibles con causas secundarias de HTA, entre otras. Es importante detectar a este tipo de pacientes ya que los tratamientos pueden ser curativos, especialmente en jóvenes.

El caso que exponemos debutó con hipertensión arterial de forma aguda, mediante una hemorragia subaracnoidea (HSA) por ruptura aneurismática. El estudio de causas secundarias resultó diagnóstico para una estenosis de la arteria renal debida a una arteritis de Takayasu en estadio cicatricial.

Palabras claves: Hipertensión arterial secundaria. Estenosis de la arteria renal. Arteritis de Takayasu.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis de grandes vasos, que afecta principalmente a la aorta y sus ramas principales. Se da habitualmente a mujeres (80-90%) entre la segunda y tercera década de la vida.

La clínica suele ser subaguda. En un inicio se caracteriza por afectación del estado general, con la aparición de un síndrome constitucional, artralgias, rigidez de cintura escapulo-humeral, así como dolor en trayectos vasculares

del cuello (carotidinia) o en tórax y abdomen. Posteriormente, en la fase isquémica, los síntomas dependerán del territorio vascular afectado.

La hipertensión se desarrolla en más de la mitad de los casos, debido fundamentalmente a un compromiso renovascular o coartación de aorta.

A continuación exponemos el caso de un varón de 46 años que sufrió una HSA, siendo este el debut de una HTA no diagnosticada previamente. La importancia de estudiar causas de HTA secundaria en pacientes seleccionados, llevó al diagnóstico de una arteritis de Takayasu con estenosis de arteria renal, su correcto tratamiento y evolución favorable hacia la curación.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 46 años, fumador de 10 cigarrillos al día, sin otros antecedentes personales de interés, acudió a urgencias por cefalea holocraneal intensa, de inicio brusco, con náuseas, que no cedía con analgesia habitual.

En la exploración física destacaba una situación general estable, con presión arterial (PA) de 175/85 mmHg, frecuencia cardíaca de 70 latidos por minuto y se mantenía afebril. En la exploración neurológica destacaba rigidez de nuca, sin otra focalidad. La auscultación cardio-respiratoria no revelaba hallazgos patológicos. El abdomen fue normal. Los miembros inferiores no presentaban edemas y los pulsos periféricos estaban presentes y eran simétricos.

Se realizó un TAC de cráneo urgente, objetivándose una HSA. Ya en UCI la arteriografía de cráneo y troncos supraaórticos reveló un aneurisma en la arteria comunicante anterior, que fue embolizado. La evolución posterior fue buena, manteniéndose estable y sin clínica neurológica, sin embargo, destacaba la persistencia de PA elevada, llegando a precisar tratamiento con urapidilo intravenoso.

El paciente pasó a planta de Neurocirugía y una vez allí se consultó a Medicina Interna por mal control de la PA. Se reexploró adecuadamente y de forma minuciosa, destacando una diferencia de PA sistólica de 40 mmHg entre ambos brazos, sin diferencias entre miembros inferiores, así como un soplo vascular abdominal que pasó inadvertido en urgencias.

Ante estos hallazgos en un paciente joven se realizó estudio de HTA secundaria.

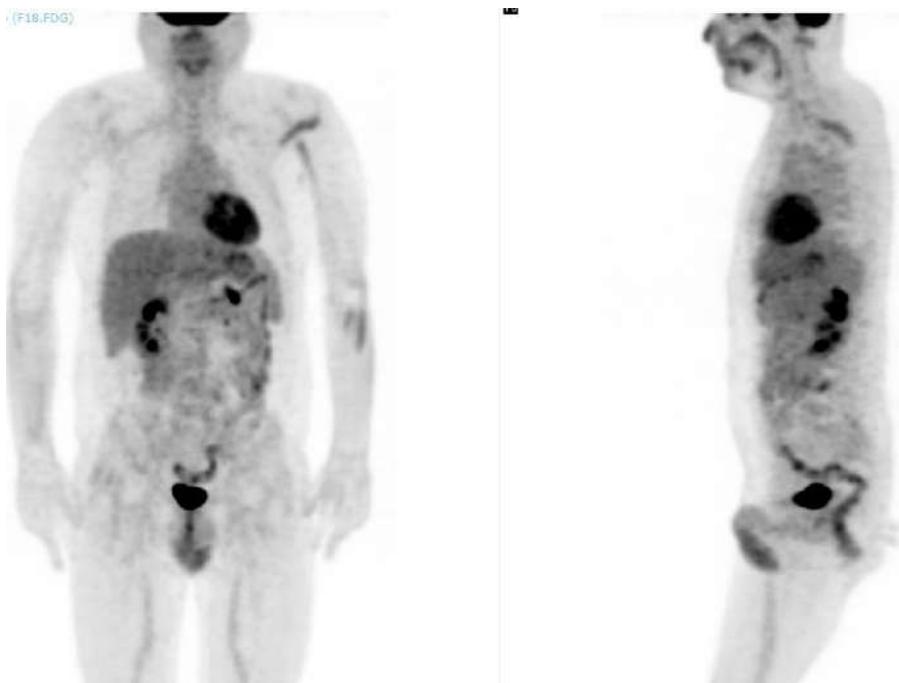
El perfil hormonal (TSH, cortisol, ACTH, renina-angiotensina, metanefrinas en orina de 24 horas), autoinmune (ANAs, ENAs y ANCAs) y serologías (sífilis) fueron normales. El ecocardiograma mostró signos de hipertrofia ventricular izquierda.

Ante la diferencia de presiones entre miembros superiores, se solicitó angio-TC, que objetivó múltiples áreas de engrosamiento parietal arterial con estenosis secundarias a distintos niveles (*imagen 1*), lo cual puso en la pista de que se tratase de una vasculitis, por lo que se pidió un PET-TAC, que fue negativo para detección de actividad inflamatoria en grandes arterias (*imagen 2*); y un eco-doppler renal, que confirmaba la estenosis de la arteria renal izquierda y polar inferior derecha.

Imagen 1



Imagen 2



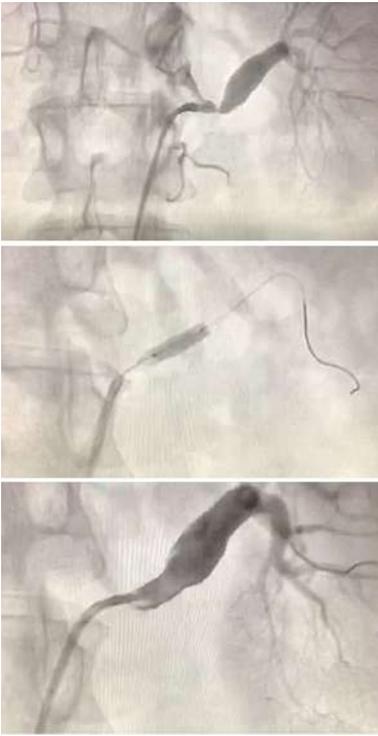
JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siguiendo los criterios del American College of Rheumatology (ACR)⁽²⁾, ante la diferencia de PA entre ambos brazos mayor de 10 mmHg, la presencia de soplo vascular abdominal y estenosis de la aorta o sus ramas principales en angio-TC, el paciente fue diagnosticado de arteritis de Takayasu en fase cicatricial inactiva, con HTA secundaria a estenosis de arteria renal y HSA por ruptura aneurismática.

En el caso de nuestro paciente era imprescindible descartar una causa secundaria de HTA. Las causas endocrinas más frecuentes (hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, hipercortisolismo, entre otras) fueron descartadas mediante la realización de pruebas analíticas específicas, mientras que la ecografía doppler renal mostró estenosis de la arteria renal izquierda. Con la angio-TC, se objetivaron múltiples áreas de estenosis vascular. Esto orientó, junto con el resto de datos clínicos comentados anteriormente al diagnóstico final de arteritis de Takayasu.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad incluye entidades como la arteritis de células gigantes (ACG), que se diferencia fundamentalmente en la edad de presentación (más longeva en el caso de la ACG) y la distribución de afectación vascular: arteria carótida externa y sus ramas en el caso de la ACG y aorta y ramas en la AT. Así mismo otras vasculitis/aortitis que incluyen el síndrome de Cogan, policondritis recidivante, espodiloartropatías, cuyo diagnóstico se basará en otras características clínicas propias de cada entidad, además de la afectación vascular. El síndrome de Behçet también puede presentar aneurismas de arterias de mediano y gran calibre. Enfermedad relacionada con IgG4, que se caracteriza por hallazgos histológicos de infiltración linfoplasmocitaria y de fibrosis. Aortitis infecciosa por staphylococcus spp, salmonella, sífilis y mycobacterium spp entre otros. Displasia fibromuscular y arteriosclerosis.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL



El paciente fue dado de alta en tratamiento con 4 fármacos antihipertensivos y diurético, con seguimiento en consulta de Riesgo Vascular y Enfermedades Autoinmunes.

Se comentó el caso con Cardiología y se realizó una angioplastia con implantación de stent en la arteria renal izquierda y arteria polar infrarrenal derecha (*imágenes 3-4-5*).

En posteriores revisiones se constató la mejoría de cifras de PA, siendo necesaria la reducción paulatina de la medicación anti-hipertensiva, quedando tras la última consulta con un solo fármaco.

En cuanto al tratamiento médico de la AT, dado que en el PET-TC no parecía apreciarse actividad inflamatoria, sugiriendo por tanto una fase inactiva de la enfermedad, se decidió realizar seguimiento estrecho, con monitorización de reactantes de fase aguda y clínica del paciente.

Imagen 3, 4 y 5

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Como ya hemos comentado anteriormente, la hipertensión arterial secundaria es la que se debe a una causa identificable, siendo por tanto potencialmente tratable para ser erradicada. Dado que no es rentable realizar el estudio de causas secundarias a todo hipertenso, es importante identificar aquellas circunstancias que no orientan a HTA de perfil esencial⁽¹⁾:

- Hipertensión severa o resistente.
- Un aumento agudo o una mayor labilidad en la presión arterial que se desarrolla en un paciente con valores previamente estables.
- Edad menor de 30 años en pacientes no obesos, sin antecedentes familiares de hipertensión y ningún otro factor de riesgo para hipertensión.
- Hipertensión maligna o acelerada.
- Hipertensión asociada con trastornos electrolíticos.
- Edad comprobada de inicio antes de la pubertad.

En nuestro caso el hecho de tratarse de un paciente joven, sin antecedentes de HTA personales ni familiares conocidos, así como la resistencia al tratamiento, en el escenario en el que nos encontrábamos (hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma) nos llevó a realizar todo el estudio mencionado.

La arteritis de Takayasu es una vasculitis de gran vaso, que afecta fundamentalmente a la aorta y sus ramas principales. Su etiología es desconocida, y se caracteriza por una panarteritis que compromete todas las capas arteriales con una infiltración de células mononucleares y la formación ocasional de granulomas con células gigantes. En una etapa posterior se produce disrupción de la lámina elástica con vascularización de la media y proliferación intimal progresiva, que conduce a la obliteración luminal.

Afecta habitualmente a mujeres (entre el 80-90%), generalmente entre la segunda y tercera década de la vida. Tiene una distribución mundial, con mayor prevalencia en Asia.

La clínica es subaguda, lo que lleva a un retraso diagnóstico de la entidad, siendo en ocasiones las consecuencias de la enfermedad arterial los primeros signos de enfermedad (infarto cerebral, enfermedad coronaria, insuficiencia aórtica, claudicación intermitente, entre otras). En la fase preisquémica los pacientes pueden presentar afectación del estado general, fiebre, artralgias, anorexia, pérdida de peso, dolor sobre los trayectos vasculares de cuello, región dorsal de tórax o abdomen.

Los criterios clasificatorios del American College of Rheumatology (ACR)⁽²⁾ son:

- Edad al inicio de la enfermedad ≤ 40 años.
- Claudicación de las extremidades.
- Pulso de una o ambas arterias braquiales disminuido.
- Diferencia de al menos 10 mmHg en la presión arterial sistólica entre los brazos.
- Soplo sobre una o ambas arterias subclavias o la aorta abdominal.
- Estrechamiento u oclusión arteriográfica de toda la aorta, sus ramas primarias o arterias grandes en las extremidades superiores o inferiores proximales, no debido a arteriosclerosis, displasia fibromuscular u otras causas.

Se dice que el paciente tiene arteritis de Takayasu si al menos 3 de los 6 criterios están presentes.

Así las pruebas de imagen (angiorresonancia magnética y angio-TAC) son de gran ayuda para establecer el diagnóstico de AT y fundamentales para determinar el grado de afectación vascular. La tomografía por emisión de positrones (PET), está siendo cada vez más utilizada para evaluar la posible vasculitis de grandes vasos. El hallazgo de segmentos con valores de captación estandarizados (SUV) aumentados en el contexto clínico correcto puede ser bastante sugestivo de vasculitis de grandes vasos. Sin embargo, el papel exacto del PET para medir la actividad de la enfermedad sigue en estudio⁽³⁾.

A grandes rasgos, el tratamiento de esta entidad se basa en el uso de corticoides (hasta 1 mg/kg/día de prednisona al inicio), si bien suelen asociarse a otros agentes inmunosupresores como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida para evitar efectos adversos de los corticoides, dada la naturaleza crónica y recurrente de la enfermedad. Las intervenciones endovasculares u otros procedimientos quirúrgicos pueden ser necesarios ante los casos de estenosis arterial irreversible que conducen a isquemia crítica o desarrollan aneurismas.

La afectación vascular tiende a ser progresiva, aunque el pronóstico a corto plazo es favorable. En varios estudios de seguimiento, la supervivencia a cinco años está en torno al 80-90%. Entre los factores pronósticos asociados con esta enfermedad se ha encontrado la incidencia de complicaciones (retinopatía de Takayasu, hipertensión, regurgitación aórtica y aneurismas)⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. *1Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH) sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial*
2. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arend WP1, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33⁽⁸⁾:1129-34*
3. *18 F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. Grayson PC1, Alehashemi S1, Bagheri AA1, Civelek AC2, Cupps TR3, Kaplan MJ1, Malayeri AA2, Merkel PA4, Novakovich E1, Bluemke DA2, Ahlman MA2. Arthritis Rheumatol. 2018 Mar;70⁽³⁾:439-449. doi: 10.1002/art.40379. Epub 2018 Feb 6.*
4. *Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. Mason JC. Nat Rev Rheumatol. 2010 Jul;6⁽⁷⁾:406-15. En: Barnes PJ.*
5. *Langford CA, Fauci AS. Síndromes vasculíticos. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e New York, NY: McGraw-Hill; . <http://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2242/content.aspx?bookid=2461§ionid=211919299>*
6. *Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. Schmidt J1, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, Warrington KJ. Mayo Clin Proc. 2013 Aug;88⁽⁸⁾:822-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025. Epub 2013 Jul 10.*

CASO CLÍNICO 7

EN BÚSQUEDA DEL CULPABLE

AUTORES:

(1) LUCENA TORRES, L., (2) PRINET, L., (3) Rosales Castillo, A., (3) JAÉN ÁGUILA, F., (3) Roa Chamorro, R., (3) Mediavilla García, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR 1 MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA, (2) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de un varón de 46 años, sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, que, estando de viaje en Toluca (México), situada a 2.700 metros de altura, sufrió de forma brusca un episodio de parestesias y hemiparesia braquiocrural izquierda, con empeoramiento progresivo, sin afectación del habla. En la resonancia magnética (RM) craneal realizada, se objetivó un pequeño infarto subagudo en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) derecha, confirmando ictus en dicha localización. A lo largo de 24-48 horas, hubo una recuperación ad integrum de la clínica, y, posteriormente, fue derivado a nuestra consulta para estudio de etiología de ictus.

Se realizaron pruebas complementarias para despistaje de diversas etiologías (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial, ecocardiografía, polisomnografía, Holter 24 horas, autoinmunidad, estudio de coagulación especial) con hallazgo de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) leve, heterocigosis para el gen MTHFR y homocigosis para el factor XII, así como presencia de anticoagulante lúpico en dos determinaciones, por lo que se confirmó el diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF). Tras manejo conjunto con Hematología y la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, se inició anticoagulación con acenocumarol. El paciente no ha presentado nuevos episodios de ictus ni tampoco trombosis a otro nivel.

Palabras claves: Ictus, síndrome antifosfolípido, factor XII, anticoagulación.

INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico supone aproximadamente un 20% del total de accidentes cerebrovasculares. La clasificación más usada de las etiologías de ictus isquémico es la clasificación TOAST1, que los agrupa en cinco subtipos: aterotrombosis de grandes vasos, cardioembolismo, lacunar, otras etiologías y etiología

indeterminada. Dentro de las causas de ictus en jóvenes, hay que pensar en etiologías más infrecuentes: trombofilias hereditarias, enfermedades autoinmunes sistémicas (vasculitis, lupus eritematoso o la enfermedad de Behçet), o el síndrome de Moyamoya.

Los trastornos de la coagulación son una causa primaria poco común de accidente cerebrovascular y Accidente Isquémico Transitorio (AIT), pero deben tenerse en cuenta en pacientes jóvenes, especialmente en menores de 45 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular/es y/o con antecedentes familiares de fenómenos isquémicos a edades tempranas¹. Algunas de estas causas incluyen síndrome antifosfolípido, hipermocisteinemia, déficit de proteína C y S, déficit de antitrombina III, factor V de Leyden, policitemia vera o trombocitosis esencial.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se define como una afectación autoinmune caracterizada por la aparición de episodios trombóticos venosos y/o arteriales (SAF trombótico) y/o morbilidad del embarazo (pérdidas fetales, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria, denominándose en este caso SAF obstétrico) asociados a la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos en sangre². Afecta sobre todo a las mujeres (80%), siendo la manifestación clínica más frecuente la aparición de fenómenos trombóticos en territorio venoso, en particular en forma de trombosis venosa profunda de MMII (TVP), aunque son también comunes la trombocitopenia, el ictus isquémico, la tromboflebitis superficial, el tromboembolismo pulmonar, los abortos de repetición y los AIT³.

A continuación, presentamos un caso de un hombre de 46 años sin factores de riesgo cardiovascular, con ictus en territorio de la arteria cerebral anterior derecha, en el que, tras despistaje razonado de causas secundarias asociadas, se confirmó un síndrome antifosfolípido y una trombofilia hereditaria (homocigosis del gen del factor XII). El potencial trombótico de la suma de estas dos entidades probablemente precipitó la aparición del ictus en este sujeto.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 46 años de edad, con antecedentes familiares de HTA esencial e ictus isquémico a los 62 años por parte de madre; HTA esencial por parte de padre; TVP a los 51 años en un hermano; cardiopatía isquémica a los 55 años en su tío materno. Como antecedentes personales destaca doble desviación del septum nasal con hipertrofia de cornetes. No presentaba hábitos tóxicos tales como tabaquismo o alcoholismo. No tratamiento habitual previo al ictus. No intervenciones quirúrgicas ni alergias conocidas.

Estando en Toluca (México), a 2700 metros de altitud, tras viaje transoceánico de 10 horas los días previos, presentó un cuadro súbito de hemiparesia

e hipoestesia izquierda, de predominio crural, sin otra focalidad neurológica asociada, por lo que acudió al servicio de Urgencias donde fue ingresado para observación. Se realizó TC craneal que fue normal y dado que la clínica fue mejorando paulatinamente y la puntuación de la escala NIHSS era menor de 4, se decidió no realizar fibrinólisis. Posteriormente la RM confirmó un pequeño infarto subagudo en el territorio de la arteria cerebral anterior derecha. La clínica mejoró de forma progresiva y se autolimitó en 24-48 horas, y se inició tratamiento con doble antiagregación con aspirina 100 mg de forma indefinida y clopidogrel 75 mg durante 3 meses, así como con atorvastatina 40 mg al día. No se realizó estudio de causa secundaria del ictus.

Acudió a nuestras consultas de Riesgo Cardiovascular dos semanas después del episodio, estando asintomático y sin clínica neurológica. En la anamnesis, negaba clínica de cefalea, palpitaciones, flushing, aumento o pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, disnea u ortopnea, clínica respiratoria, gastrointestinal o genitourinaria. Únicamente roncopatía y cierta hipersomnía diurna. Negaba episodios previos compatibles con accidentes isquémicos transitorios. No consumo de antiinflamatorios.

La exploración física realizada en consulta: PA 116/78mmHg en brazo derecho; PA 120/80mmHg brazo izquierdo; 124/82mmHg Miembro Inferior Derecho; 126/78mmHG Miembro Inferior Izquierdo. Frecuencia cardiaca 78 lpm. Frecuencia respiratoria 18 rpm. Afebril. Saturación de O₂ basal 95%. Peso 112 kg; Estatura 175 cm; IMC 36.6 (obesidad grado II).

La exploración neurológica mostró pupilas isocóricas y reactivas. Pares craneales normales. Fuerza y sensibilidad conservadas en los cuatro miembros. Marcha normal. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Abdomen normal, sin hepato o esplenomegalia, ni signos de ascitis ni estrías rojovinosas. No soplo abdominal. Miembros inferiores (MMII) normales con pulsos distales (pedio y tibial posterior) presentes y simétricos, sin datos de TVP.

En la consulta, el paciente aportó las pruebas complementarias realizadas en México:

El hemograma y la bioquímica, con perfil hepático y renal, eran normales. HbA_{1c} 4,6. Perfil lipídico con Colesterol total 201. Colesterol LDL: 137 mg/dL. El Electrocardiograma mostraba ritmo sinusal a 78 lpm, sin signos de crecimiento de cavidades o alteraciones de la repolarización. El TC craneal inicial mostraba leve atrofia cortico-subcortical. No signos de isquemia o hemorragia intracraneal. La RM craneal realizada en México a los pocos días del evento mostró pequeño infarto subagudo en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) derecha.

Tras valorar la anamnesis, exploración y pruebas complementarias, se decidió realizar estudio para determinar causa de ictus. Se solicitó un MAPA con una PA de 24 horas 105/67mmHg y FC 60 lpm. PA diurna 109/70mmHg y FC 63 lpm. PA nocturna 95/61mmHg y FC 52 lpm. Patrón dipper. Sin carga sistólica significativa. Holter 24 horas sin eventos compatibles con fibrilación auricular. El ecocardiograma transtorácico descartó patología cardíaca estructural. La ecografía Doppler de carótidas y troncos supraórticos no mostró placas de ateroma o estenosis. La Polisomnografía nocturna mostró un Índice Apneas-Hipopneas (IAH) de 13, catalogado como SAHS leve.

Se repitió estudio analítico con hemograma normal. Bioquímica ampliada sin hallazgos. Estudio de hierro, Ácido fólico y Vit B12, normales. Homocisteína 18 mg/dL. Metabolismo lipídico incluyendo Apo A1, Apo B, Lipoproteína a, normales. El perfil lipídico había descendido al haber iniciado en México tratamiento con atorvastatina (Colesterol total 134 mg/dL; LDL 56 mg/dL). TSH 3,2 (normal). Proteína C Reactiva de 2 mg/L. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) 22 mm/h. Se incluyó sistemático y sedimento de orina normal. Microalbuminuria negativa.

En cuanto al estudio de autoinmunidad, el factor reumatoide, ANAs, ENAS, anticardiolipina, anti- beta2 glicoproteína y ANCA fueron negativos. El proteino-grama e inmunoglobulinas fueron normales.

Se inició entonces estudio para descartar la presencia de una coagulopatía, con coagulación básica (Tiempo de Protombina, INR y fibrinógeno) normal. TTPA levemente alargado (38 segundos). Anticoagulante lúpico positivo (>1.2) en una determinación (prueba de víbora de Russell y test de cefalina).

El estudio de trombofilias hereditarias mostró una Mutación c.20210G>A (gen de la protrombina) y mutación c.1691G>A (gen factor V Leiden), negativas. La Proteína C (cromogénico y actividad) y proteína S tuvieron niveles normales. Se confirmó la presencia de una mutación en heterocigosis c.677C>T (gen MTHFR) y una mutación en homocigosis c.4C>T (gen factor XII).

Las conclusiones del estudio realizado fueron: SAHS leve. Dos mutaciones relacionadas con trombofilia hereditaria (MTHFR y factor XII) con TTPA alargado y con anticoagulante positivo en una determinación.

Ante esta situación clínica, y la sospecha clínica de un posible síndrome antifosfolípido (SAF), se solicitó nueva determinación de anticoagulante lúpico pasadas 12 semanas, que resultó igualmente positiva. Esto, junto con el evento isquémico, confirmó el diagnóstico de SAF.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial inicial planteado, fue el de un paciente menor de 50 años con episodio confirmado de ictus isquémico en arteria cerebral anterior derecha producido a gran altitud (2700 metros), en el que únicamente destacaban su obesidad y antecedentes familiares de trombosis e ictus. En este caso, había que descartar otras causas del mismo antes de asumir una etiología aterotrombótica: patologías cardioembólicas (fibrilación auricular, miocardiopatía hipetrófica o dilatada, foramen oval permeable o comunicación interventricular), autoinmunes/sistémicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis ANCA positivas, síndrome de Sjögren o síndrome antifosfolípido) y trombofilias hereditarias (factor V de Leiden, resistencia a proteína C activada, mutación gen de la protrombina, déficit de proteínas C y S). Tras todas las pruebas realizadas, se confirmó un síndrome antifosfolípido y una mutación en homocigosis en factor XII, probablemente principales causantes de dicho evento isquémico. Además, posiblemente tanto el SAHS leve como la obesidad también tengan que ver en la etiología de dicho evento.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Tras el episodio, confirmado por prueba de imagen, se inició tratamiento con AAS, clopidogrel 3 meses y estatina de alta potencia, asumiendo inicialmente una causa aterotrombótica. El paciente recuperó totalmente el déficit neurológico. Tras la realización de pruebas y confirmación final del diagnóstico de síndrome antifosfolípido, se suspendió la antiagregación y se inició anticoagulación inicialmente con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con acenocumarol, con buen control de INR y sin episodios de sangrado, trombosis o repetición de ictus.

Se fijaron unos objetivos de cLDL <70 mg/dL, por lo que se mantuvo la estatina. En conjunción con Hematología, se decidió control analítico cada seis meses de los niveles de homocisteína.

Dado el resultado del estudio de trombofilia y los antecedentes familiares de trombosis e ictus, se recomendó estudio genético a los familiares del paciente, aún no realizados.

DIAGNÓSTICO FINAL:

Ictus isquémico de probable etiología múltiple: síndrome antifosfolípido, trombofilia hereditaria, sahs y obesidad

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Lo primero y más importante, es la actuación rápida y eficiente en caso de una clínica sugerente de ictus, de cara a establecer la mejor actitud y reducir el riesgo de secuelas al máximo, más aún en gente joven.

En segundo lugar, la importancia de realizar un estudio completo y exhaustivo, primero, de las causas más frecuentes, y, posteriormente, sobre todo en pacientes menores de 50 años, de otras causas más raras o infrecuentes. En nuestro caso, a parte de la obesidad del paciente, había que indagar e investigar otras posibles causas asociadas.

Dentro de las etiologías poco frecuentes de ictus isquémico, se encuentra el síndrome antifosfolípido, patología de naturaleza autoinmune consistente en la aparición de fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales, o de morbilidad en el embarazo, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en sangre². Para el diagnóstico definitivo se requieren tanto un criterio clínico como un criterio analítico, siempre y cuando éste último se halle en al menos dos determinaciones separadas por 12 semanas. Los marcadores serológicos pueden detectarse mediante pruebas coagulométricas (anticoagulante lúpico) o inmunológicas (anticuerpos anticardiolipina y anti- β_2 -glicoproteína I)⁴. El tratamiento se basa, fundamentalmente, en la anticoagulación por un periodo de tiempo indefinido. En caso de positividad a anticuerpos sin eventos trombóticos asociados, se opta por antiagregación con aspirina⁴.

Por otra parte, el factor XII, o factor de Hageman, es una proteasa sérica que, al activarse (FXIIa) inicia el sistema proinflamatorio calicreína-quinina así como la cascada de la coagulación por la vía intrínseca⁵. El déficit severo de este factor (menos del 1% de su actividad normal) se hereda de manera autosómica recesiva, provocando prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), pero sin diátesis hemorrágica⁶. Se han reportado casos de fenómenos tromboembólicos, pero la evidencia de que este trastorno se asocie a mayor riesgo de trombosis es débil⁷. La trombofilia más frecuentemente asociada es la metilentetrahidrofolato reductasa o MTHFR (14% de los casos), la cual también presentaba este paciente, que en homocigosis puede producir hiperhomocisteinemia moderada, factor de riesgo independiente de trombosis.

Podemos plantearnos por lo tanto en nuestro caso la siguiente pregunta, ¿Cuál fue realmente el culpable? Parece razonable pensar en el síndrome antifosfolípido como principal causante del cuadro clínico, no obstante, probablemente tanto la mutación del factor XII como la de la MTHFR ejerzan un efecto aditivo en cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares.

Otro factor a tener en cuenta es la altitud. La exposición en altitud se considera elevada cuando el sujeto se sitúa entre 1.500 y 3.700 m sobre el nivel del mar (msnm), muy elevada en altitudes entre 3.700 y 5.500 msnm, y extrema cuando se superan los 5.500 msnm. Se han descrito complicaciones vasculares cerebrales asociadas a la altitud que incluyen el accidente isquémico transitorio

y el ictus isquémico, cuyo origen podría guardar relación con fenómenos de vasoespasmio y vasoconstricción favorecidos por la hipocapnia, deshidratación grave y trombofilia asociada a la hipoxia⁸.

No podemos olvidar tampoco el papel fundamental en estos casos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la obesidad. Resulta imprescindible fomentar un control de los factores de riesgo modificables mediante modificaciones del estilo de vida y las medidas farmacológicas individualizadas en función de patologías asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caplan LR MD. Overview of the evaluation of stroke. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2020 [acceso 2 de febrero de 2020].
2. Doruk E MD; Ortel TL MD. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2020 [acceso 30 de enero de 2020].
3. Khamashta MA. Síndrome antifosfolípido. En: Rozman C, director. Farreras-Rozman: Medicina Interna. Decimosexta edición. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 1116-1117.
4. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004 Aug;31⁽⁸⁾:1560-7.
5. Kenne E, Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, Stavrou EX, Stahl FR, Renné T et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. *J Intern Med*. 2015 Dec;278⁽⁶⁾:571-85.
6. Johnson CY, Tuite A, Morange PE, Tregouet DA, Gagnon F. The factor XII -4C>T variant and risk of common thrombotic disorders: A HuGE review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Am J Epidemiol*. 2011 Jan 15;173⁽²⁾:136-44.
7. Lämmle B, Wuillemin WA, Huber I, Krauskopf M, Zürcher C, Pflugshaupt R, Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency-a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost*. 1991 Feb 12;65⁽²⁾:117-21.
8. K. Kallenberg, C. Dehnert, A. Dorfler, P.D. Schellinger, D.M. Bailey, M. Knauth, et al. Microhemorrhages in nonfatal high-altitude cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28 (2008), pp. 1635-1642

CASO CLÍNICO 8

MUJER DE 44 AÑOS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PRECOZ, LO QUE LA GENÉTICA ESCONDE.

Autores:

(1) Ruiz Hueso, R., (2) Molina León, M., (3) Gallardo Alguacil, B., (3) Sánchez Jiménez, F., (2) Pérez Temprano, R.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de 5º año de Medicina Interna del Hospital Virgen Macarena. Sevilla, (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, (3) Especialista en Bioquímica clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se presenta el caso de una mujer de 44 años con antecedentes familiares de hipercolesterolemia (varios hermanos con cardiopatía isquémica y/o hiperlipidemia), antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz y recidivante (cardiopatía isquémica con necesidad de intervencionismo coronario percutáneo y posteriormente doble bypass), que presenta un perfil lipídico caracterizado por niveles elevados de Colesterol total, Triglicéridos y cVLDL. A pesar del uso combinado de estatinas de alta potencia y fibratos, con el potencial riesgo de presentar miopatía, no se alcanzan niveles de objetivo control para el muy alto riesgo cardiovascular que presenta la paciente. En el desarrollo del caso, nos adentramos en el diagnóstico diferencial de las dislipemias genéticas en base a su fenotipo, antecedentes familiares, apoyo de estudios genéticos y el manejo terapéutico, teniendo en cuenta la disponibilidad de nuevos fármacos hipolipemiantes como los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9.

Palabras claves: Disbetalipoproteinemia, anti-PCSK9, ApoE

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, encontrándose en el 60% de los pacientes con cardiopatía isquémica y trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas¹.

Las dislipemias genéticas como causa importante de desarrollo de aterosclerosis precoz, a menudo pasan inadvertidas, convirtiéndose en un importante problema de salud. Por este motivo, es importante tener en cuenta en este contexto, que cuando nos enfrentamos a estos pacientes, no sólo es fundamental optimizar el tratamiento y realizar un seguimiento más estrecho, sino también extender el punto de mira hacia familiares aún sanos, ya que se estima que un

5% de la población general presenta un trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años sin alergias medicamentosas conocidas, derivada a las consultas de Medicina Interna para estudio de dislipemia familiar. Entre sus antecedentes familiares destacan dos hermanos de nueve con cardiopatía isquémica precoz y cinco con diagnóstico de hipercolesterolemia, además de padre fallecido por infarto de miocardio. Tiene cuatro hijos sanos.

Niega hábito tabáquico y consumo de alcohol. Durante varios años ha estado en seguimiento en consultas de Cardiología a raíz de cardiopatía isquémica con debut en 2014 (39 años) por síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCA-SEST), tratada mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) e implante de stent en la arteria descendente anterior (ADA). En 2016 reingresa por angina inestable con nuevo ICP sobre arteria coronaria derecha (ACD) y en el mismo año se objetiva reestenosis de stents colocados en ADA y ACD, por lo que se acepta para cirugía cardiovascular y realización de doble bypass mamario-coronario.

Entre otros antecedentes personales destacan: obesidad androide con IMC 31, esteatosis hepática, hernia de hiato por deslizamiento y síndrome del túnel carpiano.

Cuando es valorada en consultas, la paciente realizaba tratamiento con omeprazol 20 mg/24h, ácido acetilsalicílico 100 mg/24h, ticagrelor 90 mg/12h, ramipril 5 mg/24h, atorvastatina 80 mg/24h (comentaba que con este tratamiento le “dolían los músculos de forma generalizada”, bisoprolol 5mg/24h, fenofibrato 200 mg/24h y ácidos grasos omega 3.

A la exploración se encuentra con buen estado general, consciente, orientada, colaboradora en las tres esferas, bien hidratada y normoperfundida, estable hemodinámicamente con tensión arterial de 137/67 mmHg, corazón con tonos rítmicos, a 89 latidos por minuto, sin soplos audibles, con murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos. Abdomen con ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no se palpan visceromegalias y en miembros inferiores los pulsos pedios están presentes, sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

El perfil lipídico en ese momento pone de manifiesto una elevación del colesterol total (399 mg/dl) a expensas de hipertrigliceridemia severa (880 mg/dl) y de lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL 277 mg/dl). En el perfil ampliado se aprecia además un leve ascenso de lipoproteína (a) 40 mg/dl, y cociente ApoB100/Apo A1 descendido, lo que implica mayor cantidad de lipoproteínas aterogénicas circulantes, cLDL/Apo B100 1.13 (LDL pequeñas y densas) y cVLDL/TG 0.31 (presencia de remanentes de cVLDL).

Resumen de pruebas complementarias.

- Perfil lipídico inicial: colesterol total 399 mg/dL, cLDL 91 mg/dL, cHDL 30 mg/dL, cVLDL 277 mg/dl, triglicéridos 880 mg/dL, Apo B100 74 mg/dl, Apo A1 124 mg/dL, Lp(a) 40 mg/dL, colesterol total/cHDL 11.82, ApoB100/Apo A1 0.59 (mayor cantidad de lipoproteínas aterogénicas) cLDL/Apo B100 1.13 (LDL con menor contenido en colesterol/LDL pequeñas y densas), cVLDL/TG 0.31 (presencia de remanentes de colesterol).
- HbA1c 5.6%.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Juicios clínicos:

- Cardiopatía isquémica: SCASEST tipo angor inestable con stents en ADA y ACD reestenosados y doble bypass mamario-coronario.
- Dislipemia mixta grave

Diagnóstico diferencial:

Tabla 1.

GENOTIPO	FENOTIPO	COLESTEROL	TRIGLICÉRIDOS	DEFECTO
Hipercolesterolemia poligénica	IIa	↑	N	Desconocido
Hipercolesterolemia familia monogénica	IIa	↑ ↑	N	Receptores LDL
Hiperlipemia familiar combinada	IIa, lib, IV	N ○ ↑	N ○ ↑	Desconocido
Hiperalfalipoproteinemia	IIa	↑	N	Apo-A1 ↑ PTEC ↓
Disbetalipoproteinemia	III	↑	↑	Apo-E
Hipertrigliceridemia familiar	IV	N ○ ↓	↑	Desconocido
Hiperquilomicronemia	I, V	N	↑ ↑ ↑	LPL ↓ PTEC ↓

Diagnóstico diferencial hiperlipemias familiares.

Las hiperlipidemias familiares se caracterizan generalmente por presentar niveles elevados de colesterol total y/o triglicéridos, agregación familiar y mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular a edades tempranas. Un perfil lipídico completo nos permite su diagnóstico diferencial (*Tabla 1*).

Las dislipemias genéticas tienen una expresión fenotípica variable y las podemos clasificar de la siguiente forma:

1. Las que cursan con hipercolesterolemia pura (elevación de colesterol total unido a lipoproteínas de baja densidad):

a. Hipercolesterolemia familiar: Está causada por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad que produce una reducción importante del número de receptores hepáticos funcionalmente activos con una elevación del LDL-colesterol sérico (cLDL) de al menos 2 veces el valor normal. Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia completa, con una prevalencia global en su forma heterocigota de 1/250 individuos en poblaciones occidentales. Se caracteriza por una marcada elevación de cLDL, xantelasmas, arco corneal, xantomas tendinosos, con una elevada incidencia de enfermedad coronaria en edades tempranas de la vida. La presentación homocigota es menos frecuente (1/300.000 de individuos) y cursa con mayor gravedad clínica.

b. Hipercolesterolemia poligénica: es la hipercolesterolemia de causa genética más frecuente. Se manifiesta a partir de la tercera década de vida y el colesterol suele ser de 280-320 mg/dL, no observándose xantomas.

c. APO B-100 defectuosa familiar: descrita por primera vez en 1989, identificando una mutación en el codón 3.500 del gen de apo B que sustituye la arginina por glutamina. Estas mutaciones afectan al dominio de unión de la proteína apo B-100 con el receptor de LDL, impidiendo su reconocimiento y la unión con dicho receptor, aumentando los valores plasmáticos de LDL. El fenotipo de esta enfermedad es similar al que presentan los sujetos heterocigotos para hipercolesterolemia familiar, con concentraciones elevadas de cLDL, xantomas, arco corneal y cardiopatía isquémica precoz.

4. Las que se presentan como dislipemias mixtas o combinadas (elevación de colesterol total y de triglicéridos):

a. Hiperlipemia familiar combinada: Se estima que un 1-2% de la población general está afectada, no conociéndose el mecanismo exacto de transmisión. La concentración de colesterol plasmático generalmente se encuentra entre 260 y 350 mg/dL y la de triglicéridos entre 250 y 450 mg/dL. No se dispone de ninguna prueba diagnóstica de certeza y el diagnóstico debe basarse en el estudio familiar y la exclusión de otras hiperlipidemias. Se expresa totalmente al final de la segunda o al empezar la tercera década de la vida, no hay xantomas tendinosos y no es infrecuente la presencia de un arco corneal prematuro.

b. Hiperlipoproteinemia tipo III o disbetalipoproteinemia familiar: Se presenta como una hiperlipidemia mixta grave con una elevación del colesterol

y los triglicéridos plasmáticos por encima de 350 mg/dL. Se transmite de forma autosómica recesiva incompleta y con baja penetrancia, a pesar de tener el genotipo sólo un 15% llega a desarrollarla. Es patognomónico la presencia de depósitos lipídicos en los surcos de las palmas de las manos (xantomas palmares). La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte.

3. Hipertrigliceridemia familiar: trastorno autosómico dominante de causa desconocida, que se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos vehiculizados en las VLDL, provocando un incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos manteniéndose normales los valores de colesterol. También se conoce como Hiperlipoproteinemia de tipo IV (Clasificación de Frederikson).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Se solicitó a la paciente un análisis de genotipos del gen de la apolipoproteína E (ApoE) en el que se determinaron las variantes alélicas de los genotipos E2, E3 y E4, resultando en la paciente un genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ en homocigosis, lo que, junto con un fenotipo compatible, orientó hacia el diagnóstico final de disbetalipoproteinemia (fenotipo III), motivo por el cual se estudió a sus familiares, encontrándose a 7 de ellos con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$, 12 con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$, 4 con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ y 15 aún por determinar).

Se modificó el tratamiento hipolipemiante, añadiendo Inhibidores PCSK9 (alirocumab 75 mg /15 días), ezetimiba 10 mg/día y fenofibrato 145 mg/día. Se insistió en la dieta consiguiendo pérdida de más de un 5% del peso, objetivándose en el control analítico realizado una clara mejoría del perfil lipídico, con descenso del colesterol total (143 mg/dL), de los triglicéridos (180 mg/dL) e incluso de la lipoproteína (a) 31 mg/dL, con cLDL 54 mg/dl, cHDL 50 mg/dl, cVLDL 36 mg/dl, Apo B100 48 mg/dl y Apo A1 169 mg/dl, manteniéndose actualmente con el mismo tratamiento y en seguimiento estrecho en las consultas de Riesgo Vascular, sin nuevos eventos cardiovasculares.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III (HLP-III) es un trastorno genético del metabolismo de las lipoproteínas que se transmite de forma autosómica recesiva incompleta y tiene baja penetrancia². Se estima que 1 de cada 5000 personas en la población general expresa la enfermedad y que aproximadamente el 1% de los pacientes con enfermedad coronaria prematura presenta esta hiperlipemia¹. En la mayoría de los casos se requieren factores secundarios para la expresión de la HLP-III, como son factores hormonales o ambientales, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, medicamentos que afec-

tan al metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, el consumo de alcohol o el hipotiroidismo, entre otros factores.

Las personas homocigotas para el alelo $\epsilon 2$, como la paciente que se presenta, tienen predisposición a desarrollar disbetalipoproteinemia (Tipo III), siendo el principal defecto metabólico el aclaramiento alterado de remanentes de lipoproteínas por la baja afinidad de ApoE2 con su receptor a nivel hepático, la única ApoE presente en la superficie de los remanentes de personas con fenotipo $\epsilon 2/ \epsilon 23$.

La HLP-III se caracteriza por un aumento en suero de remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol (remanentes de quilomicrones, IDL y VLDL), que se acumulan en el plasma y promueven la aterosclerosis de arterias coronarias y periféricas, asociándose con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, como sucede en el caso que se presenta, con un primer evento cardiovascular a los 39 años, por lo que es muy importante tanto la sospecha clínica como el tratamiento agresivo de la misma.

Al diagnóstico, el 50% de los pacientes tiene síntomas en los territorios cerebrovasculares, coronarios y en extremidades inferiores. Es importante sospechar esta enfermedad cuando hay una dislipemia mixta, caracterizada por niveles de colesterol total de aproximadamente 250-450 mg/dL y de triglicéridos de unos 250-900 mg/dL², con unas concentraciones relativamente bajas de apolipoproteína B en relación a la concentración de colesterol total⁴.

Esta hiperlipemia es rara en niños y en mujeres antes de la menopausia, aunque en el caso presentado la paciente aún no lo era. Así mismo, es patognomónica la presencia de xantomas palmares (depósitos lipídicos en los surcos de las palmas de las manos)⁵ que la paciente no presentaba.

El tratamiento de la disbetalipoproteinemia consiste en medidas higiénico dietéticas, como la pérdida de peso, la restricción de grasas en la dieta y el tratamiento de factores secundarios, como la diabetes y el hipotiroidismo. Además, la administración de fibratos, estatinas, ácidos grasos omega-3 y niacina o sus combinaciones es muy efectiva. En este caso, dado que la paciente ya estaba en tratamiento con atorvastatina (intolerante en este caso), fenofibrato y ácidos grasos omega-3, se inició tratamiento con alirocumab 75 mg /15 días, anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une selectivamente a la PCSK9 circulante y evita la degradación de los receptores de LDL mediada por PCSK9, consiguiendo bajar los niveles de colesterol total (399 mg/dL a 143 mg/dL) y de triglicéridos (880 mg/dL a 180 mg/dL).

En conclusión, se debería sospechar la presencia de disbetalipoproteinemia en todos los casos de dislipemia mixta con niveles de colesterol total y triglicéridos

igualmente elevados, ya que se presenta como una hiperlipidemia mixta grave con un gran riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mantilla T, Alonso R, Mata P. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. *Atención primaria* 2004; 34 (supl. 10): 557-564.
2. Koopal C, Marais AD, Westerink J, Visseren FL. Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: a pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. *J Clin Lipidol* 2017; 11:12-23.
3. Le R, Abbas M, McIntyre AD, Hegele RA. Severe Combined Dyslipidemia With a Complex Genetic Basis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619877050. doi:10.1177/2324709619877050
4. Kei A, Miltiadous G, Bairaktari E, Hadjivassiliou M, Cariolou M, Elisaf M. Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases.* 2015;3(4):371-6.
5. Marais, A.D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology (Phila.)* 2019, 51, 165-176.

CASO CLÍNICO 9

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA A ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL EN PACIENTE MONORRENO, UN RETO DIAGNÓSTICO.

AUTORES:

(1) Polo Criado, C., (2) Muñoz Sánchez, A., (3) Vázquez Sánchez, T., (3) Moliz Cordón, C., (4) RAMOS ANTÓN, B., (3) Hernández Marrero, D.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) RESIDEENTE. HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA, (2) Residente de 3er año de Nefrología. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga, (3) Especialista en Nefrología. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga, (4) Especialista en Radiología. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de un varón de 73 años con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) controlada con cuatro fármacos, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular. Consultó en urgencias por síndrome constitucional y lumbalgia.

En analítica de urgencias se objetivó una creatinina (Cr) plasmática de 8.5mg/dl e hiperpotasemia moderada con diuresis conservada.

Ingresó en planta para estudio y la función renal continuó deteriorándose, asociada a recorte de diuresis e HTA mal controlada que hicieron necesario el inicio de hemodiálisis a través de catéter venoso femoral transitorio.

Se realizó ecografía doppler de abdomen que mostró flujos conservados y, posteriormente un Angio-TAC renal que evidenció un riñón derecho atrófico y un riñón izquierdo de tamaño normal con estenosis crítica en el ostium de la arteria renal. Tras la revascularización endovascular se produjo mejoría franca de cifras de presión arterial (PA), recuperación de la diuresis y mejoría de función renal hasta sus niveles basales que le permitieron la salida de terapia renal sustitutiva.

Palabras claves: Hipertensión arterial, Insuficiencia renal aguda, Estenosis de arteria renal.

INTRODUCCIÓN

Entendemos por HTA vasculorrenal el aumento de presión arterial en relación a la isquemia renal. Es una causa importante, potencialmente corregible de hipertensión secundaria y puede ser causada por afectación ateromatosa o, en menor medida, por displasia fibromuscular⁽¹⁾. La estenosis de arteria renal (EAR)

tiene una prevalencia alrededor del 7% en los mayores de 65 años y representa el 1-5% de las causas de HTA. La enfermedad renovascular aterosclerótica es una combinación de estenosis de arteria renal y disminución del flujo renal. Puede haber afectación unilateral o bien afectación bilateral (o lo que es lo mismo, afectación unilateral sobre riñón único funcionante)⁽²⁾. Afecta aproximadamente al 50% de enfermos con enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardiaca refractaria a diuréticos⁽³⁾. También es responsable del inicio de terapia renal sustitutiva en un 1-5%⁽¹⁾. Asimismo se asocia a tabaquismo, diabetes mellitus, patología coronaria o enfermedad vascular periférica^(2,4).

Es importante establecer el tiempo de curso clínico y determinar la capacidad de recuperación del tejido renal dañado. El mecanismo exacto por el que la enfermedad renal aterosclerótica produce insuficiencia renal no está claro. El grado de estenosis no se correlaciona con la función renal o los resultados de la revascularización⁽⁵⁾.

La presentación clínica de la enfermedad consiste principalmente en mal control de cifras tensionales de forma fluctuante con ausencia del habitual descenso de presión arterial nocturna. La activación del sistema renina-angiotensina conduce a la retención de agua y sodio y disfunción diastólica secundaria, pudiendo dar lugar al llamado edema “flash” pulmonar⁽³⁾.

Clásicamente, se pensaba que la disminución de la presión de perfusión renal debida a la estenosis de la arteria renal daba lugar a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), especialmente si la afectación era unilateral. En realidad, la presión de perfusión renal no se reduce hasta que la estenosis es al menos del 50% y la presión arterial no suele elevarse hasta que la estenosis es del 75-80%⁽⁶⁾.

Se ha demostrado que posteriormente se pierde la dependencia de la angiotensina y aparecen mecanismos presores renovasculares adicionales, como la liberación de endotelina, la activación del sistema nervioso simpático y fenómenos de estrés oxidativo⁽³⁾.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 73 años con antecedentes de tabaquismo activo, HTA de larga data en tratamiento con cuatro fármacos con aceptable control ambulatorio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, dislipemia, cardiopatía isquémica, portador de marcapasos por hipersensibilidad del seno carotídeo. No diabetes mellitus. Claudicación intermitente por enfermedad arterial periférica grado IIa e insuficiencia venosa grave.

El paciente acudió a urgencias por cuadro de dos meses de evolución de dolor lumbar invalidante que no cedía con analgesia (naproxeno y tramadol), astenia, anorexia y pérdida de peso no cuantificada. Disminución del volumen de diuresis y afectación del hábito intestinal alternando estreñimiento con diarrea.

A la exploración se encontraba hipertenso con cifras de 170/80mmHg y deshidratación de piel y mucosas. ACR tonos arrítmicos sin soplos, hipofonesis global.

abdomen blando y depresible con dolor en epigastrio. Puñopercusión renal bilateral negativa. Ruidos hidroaéreos presentes. Miembros inferiores sin edemas. Pulsos pedios bilaterales débiles.

En el momento del ingreso, se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica sanguínea: Hemoglobina 11.3gr/dl, Cr 8.5mg/dl, potasio 6 meq/L y Lactato deshidrogenasa (LDH) 340 u/L. Sodio 136 meq/L, cloro 104meq/L, Calcio corregido 9.44mg/dl, ALT 36 u/L, GGT 250 u/L, fosfatasa alcalina 142 mg/dl, Bilirrubina total 0.6mg/dl, albúmina 3.2/dl, pH 7.25, PCO2- 26.4, HCO3- 11.2, exceso de bases -14.5
- Análisis de orina: Cociente proteína creatinina (CPC) 1347 mg/gr. Cr 80mg/dl, Sodio 60 mEq/L. leucocituria 52/uL, hematíes 4146/uL
- Ecografía abdominal: Hígado con múltiples lesiones focales, hiperecoicas. Riñón derecho atrófico de 7,3 cm con múltiples quistes corticales. Riñón izquierdo de tamaño normal con quiste en polo inferior. Sin dilatación de vía excretora. Vasos permeables en el estudio doppler.
- Estudio glomerular: Inmunoglobulinas: IgA 295 mg/dl, IgG 803 mg/dl, IgM 36 mg/dl. Complemento C3 92 mg/dl, C4 mg/dl, Factor reumatoide < 10 ul/ml, albúmina 2.8g/dl, Vitamina B12 507 pg/ml, Marcadores virales: VIH negativo, Antígeno s del virus de la hepatitis B negativo, Ac antiHBs 185.66, Ac anti Virus Hepatitis C negativo. Tirotropina TSH 1.76, PTH 305 pg/ml, 25Vitamina D 23.1 ng/ml. ANA negativo, ANCA negativo, Ac. antimembrana basal glomerular negativo

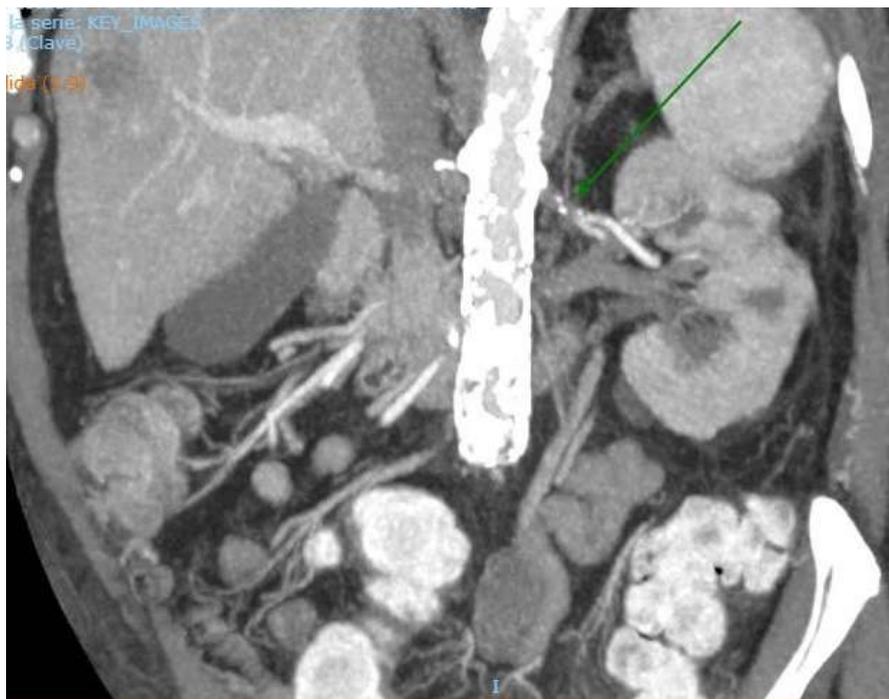
Revisando analíticas previas al ingreso, el paciente presentaba una disfunción renal leve con Cr el año previo 1.2mg/dl y eGFR 57 ml/min, probablemente en contexto de enfermedad ateromatosa severa y pérdida de masa renal (monorreno izquierdo funcional).

Durante la estancia en planta el paciente evoluciona de manera tórpida, con hipertensión mal controlada a pesar de aumento de antihipertensivos, incluyendo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), con mal manejo de volumen, diuresis recortada y empeoramiento progresivo de la fun-

ción renal. Por todo ello precisa colocación urgente de catéter femoral transitorio e inicio de hemodiálisis.

Se repitió la ecografía doppler en la que de nuevo no se hallaron signos de enfermedad vasculorrenal. Finalmente, ante la importante sospecha de nefropatía aguda isquémica solicitamos angioTAC abdominal que demostró la presencia de estenosis de la arteria renal izquierda y severa ateromatosis vascular (*imagen 1*) con estenosis significativa del sector iliaco izquierdo.

Imagen 1



AngioTC abdominal. Defecto de repleción en arteria renal izquierda compatible con estenosis. Severa ateromatosis aórtica.

El estudio de extensión tumoral mediante PET-TAC y biopsia de las lesiones hepáticas confirmó un adenocarcinoma de colon metastásico.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fracaso renal agudo secundario a estenosis de arteria renal en riñón único funcionante.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Presentamos un caso de HTA severa y fracaso renal agudo en un paciente monorreno funcional. Inicialmente el fracaso renal se orientó como funcional en contexto prerrenal por disminución de la ingesta hídrica y excesivo uso de diuréticos versus nefrotoxicidad medicamentosa. Sin embargo, la evolución tórpida debido al mal control de la presión arterial en un paciente con un riñón atrófico, el mal manejo de volumen y el rápido deterioro de la función renal con necesidad de hemodiálisis urgente nos hizo sospechar una estenosis de la arteria renal a pesar de haberse descartado en dos ecografías doppler renales.

El diagnóstico de EAR se debe plantear en casos de HTA de inicio brusco, empeoramiento del control de cifras de PA en pacientes mayores de 55 años y/o deterioro de función renal asociado (especialmente tras el tratamiento con un IECA o ARAII).

Otras situaciones donde debemos plantearnos el diagnóstico serían el hallazgo de una diferencia significativa en el tamaño renal o presencia de un riñón atrófico, así como la auscultación de un soplo a nivel abdominal o episodios de edema agudo de pulmón recurrentes, también conocido como edema “flash”. Ante los datos clínicos sugerentes de estenosis de arteria renal, aunque el estudio por eco doppler no muestre o sugiera estenosis arterial, debemos efectuar angioTAC ya que los beneficios son superiores al posible riesgo de administración del contraste intravenoso.

Una vez diagnosticado de estenosis de arteria renal se contactó con radiología vascular para revascularización endovascular mediante abordaje humeral dada la patología vascular periférica severa. Tras implante de stent (*imagen 2*), el paciente recuperó rápidamente la diuresis y la función renal volvió progresivamente a sus niveles basales. Las cifras de presión arterial también se normalizaron, consiguiendo reducir el número de fármacos antihipertensivos (de cuatro fármacos a dos).

Desde el punto de vista oncológico, debido a la grave extensión de la enfermedad, se incluyó en programa de cuidados paliativos.

Imagen 2.



Angioplastia transluminal percutánea. Stent colocado en arteria renal izquierda.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

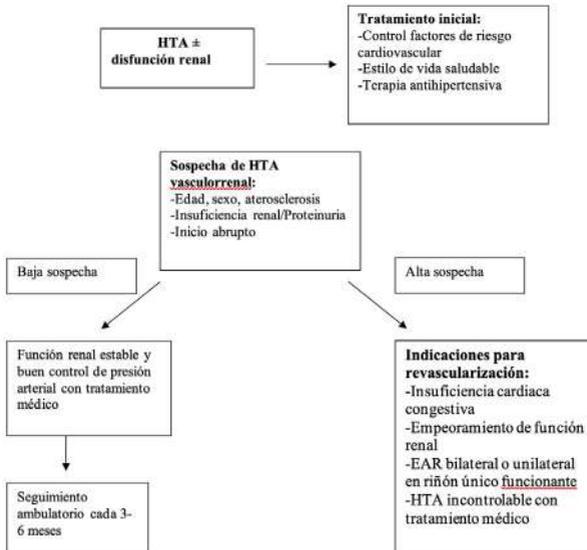
Se trata de un caso de HTA y fracaso renal agudo severo de difícil diagnóstico.

La HTA secundaria suele aparecer entre un 5-10% de los pacientes hipertensos. En concreto, la HTA por EAR en la población general supone menos de 1% de la HTA; sin embargo, en pacientes con HTA severa y aterosclerosis puede alcanzar hasta un 35%⁽¹⁾. El gold estándar diagnóstico es la arteriografía⁽¹⁾. La angiografía por resonancia magnética y el angio-TAC tienen una especificidad y sensibilidad de más del 90%. Sin embargo, son técnicas diagnósticas con elevado coste y riesgo de nefrotoxicidad; por ello es preferible comenzar con una ecografía con onda doppler, que tiene elevada especificidad pero baja sensibilidad. El renograma con Captopril está limitado en pacientes con insuficiencia renal⁽³⁾.

El objetivo principal del tratamiento de la HTA vasculorrenal es el control de la presión arterial y la preservación o mejoría de la función renal.

Es importante individualizar dependiendo de las circunstancias del paciente⁽³⁾. La abstención del hábito tabáquico y la vida sedentaria, así como el uso del bloqueo farmacológico del SRAA, el tratamiento con estatinas y la terapia antiagregante, son fundamentales para el manejo clínico de la enfermedad aterosclerótica, incluyendo la EAR. El tratamiento quirúrgico debería reservarse para aquellos casos de enfermedad aórtica y renal combinadas que lo requieran, ante fracaso de la endoprótesis, o cuando sea necesaria la nefrectomía⁽¹⁾. La revascularización percutánea es preferible al ser una técnica menos invasiva. La angioplastia transluminal percutánea (ATP) con endoprótesis ha resultado ser más efectiva que la revascularización quirúrgica. En diversos estudios randomizados no se observa beneficio en cuanto a mejoría del filtrado glomerular o desarrollo de eventos cardiovasculares con el uso de angioplastia con stent frente a la optimización de tratamiento médico^(4,7,8). En el *algoritmo 1* se establece el manejo inicial de HTA y disfunción renal y ante la sospecha de HTA secundaria ¡⁽⁶⁾.

Algoritmo 1



Manejo inicial de HTA y disfunción renal y de HTA vasculorrenal. Indicaciones para revascularización. Adaptado de Sandra M Herrmann, Stephen C Textor. Renovascular Hypertension. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2019;48(4):765-778. Referencia 6.

En nuestro caso, al tratarse de un enfermo monorreno funcional con necesidad de inicio urgente de terapia renal sustitutiva, no hubo dudas en la actitud invasiva a seguir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santamaría R, Gorostidi M. Hipertensión arterial secundaria | Nefrología al día [Internet]. Nefrologiaaldia.org. 2015 [cited 29 April 2020]. Available from: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-hipertension-arterial-secundaria-165>
2. Oliveras Serrano A. Hipertensión arterial vascularrenal de origen aterosclerótico. Diagnóstico y manejo terapéutico [Internet]. Elsevier.es. 2009 [cited 29 April 2020]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-articulo-hipertension-arterial-vascularrenal-origen-aterosclerotico--X1888970009000281?referer=buscador>
3. Garovic V, Textor S. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation*. 2005;112⁽⁹⁾:1362-1374.
4. Cooper C, Murphy T, Cutlip D, Jamerson K, Henrich W, Reid D et al (CORAL Investigators). Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370⁽¹⁾:13-22.
5. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley R, Kalra P. High-Risk Clinical Presentations in Atherosclerotic Renovascular Disease: Prognosis and Response to Renal Artery Revascularization. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63⁽²⁾:186-197.
6. Sandra M Herrmann, Stephen C Textor. Renovascular Hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2019;48⁽⁴⁾:765-778.
7. Böhlke M, Barcellos F. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) Trial Results and Beyond: Does Stenting Have a Role in Ischemic Nephropathy? *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65⁽⁴⁾:611-622.
8. Investigators in the Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL) trial. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1953-1962.

CASO CLÍNICO 10

DOLOR ABDOMINAL, HIPERTENSIÓN Y ALGUNA COMPLICACIÓN**AUTORES:**

(1) Millán Orge, M., (2) Jiménez Torres, J., (3) Alcántara Laguna, M., (4) Corpas Jiménez, M., (5) Fuentes Jiménez, F.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía., (2) Residente de 5º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba., (3) Residente de 4º año de Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, (4) Especialista en Endocrinología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, (5) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, con una prevalencia de hasta el 40% en la población general. El 10-15% de los pacientes hipertensos sufren HTA secundaria, su detección es importante porque puede ser necesario un tratamiento específico para el manejo de la HTA. Además, en este tipo de pacientes es importante realizar un diagnóstico precoz porque gracias a ello evitaremos complicaciones potencialmente mortales. Se presenta un caso de un hombre joven con clínica de dolor abdominal y náuseas en el contexto de una emergencia hipertensiva. El paciente presenta múltiples complicaciones derivadas de la HTA incontrolada, entre las que encontramos una disección aórtica extensa y encefalopatía posterior reversible como las más graves. Una vez que el paciente es estabilizado, se completa estudio etiológico de la HTA y es diagnosticado de feocromocitoma. Finalmente, se realiza tratamiento quirúrgico definitivo con mejoría del control de la presión arterial.

Palabras claves: Dolor abdominal, hipertensión arterial, feocromocitoma.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) secundaria supone del 10-15% de los casos de hipertensión arterial. Su trascendencia radica en que puede tener un tratamiento específico que ayude a normalizar o controlar las cifras de presión arterial (PA), dado que suelen presentar mal control a pesar de tratamiento óptimo. La HTA secundaria debe investigarse sobre todo en pacientes jóvenes con HTA de reciente comienzo y mal control a pesar del tratamiento, ya que su diagnóstico

precoz puede evitar la aparición de múltiples complicaciones y disminuir la comorbilidad de estos pacientes. Dentro del proceso diagnóstico es fundamental realizar una historia clínica exhaustiva que nos pueda orientar hacia las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico final⁽¹⁾.

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino derivado de las células cromafines de la médula adrenal (en el 85% de las ocasiones) y que está presente en menos del 0.2% de los pacientes hipertensos, con una incidencia anual estimada de 0.8 casos por cada 100.000 habitantes. La tríada clásica de presentación consiste en cefalea, palpitaciones y diaforesis, la cual no suele aparecer en la mayoría de los pacientes. No obstante, la aparición aislada de alguno de ellos sí que es frecuente, con una prevalencia que oscila entre el 60-80%. Se debe sospechar en paciente jóvenes con HTA resistente al tratamiento o con síntomas acompañantes. Su diagnóstico se basa en la detección de una concentración elevada de catecolaminas sanguíneas/urinarias y en la localización de la lesión por medio de pruebas de imagen, siendo el gold standard la resonancia magnética abdominal, aunque la más empleada es la TC abdominal. El tratamiento definitivo consiste en la adrenalectomía una vez que la HTA ha sido controlada mediante tratamiento alfabloqueante⁽²⁾.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Dolor abdominal e hipertensión arterial.

Antecedentes médicos

Natural de Nueva Guinea. Residente en España desde agosto de 2019. Anamnesis dificultada por barrera lingüística.

Sin alergias medicamentosas conocidas.

Hipertensión arterial sin tratamiento actual. No otros factores de riesgo cardiovascular conocidos ni enfermedades médicas de interés.

Enfermedad actual

Hombre de 33 años que consulta por vómitos, dolor abdominal e intolerancia oral de una semana de evolución. En urgencias se objetiva una PA de 210/130mmHg. En anamnesis dirigida, refiere que desde hace 3 años presenta episodios de palpitaciones, cefalea, malestar general y síncope que han empeorado en la última semana. Se realiza analítica en urgencias, en la que destaca una creatinina de 1.8 mg/dL y una hemoglobina en 11.8 mg/dL. Ante la clínica de dolor abdominal, se solicita ecografía con el hallazgo de masa supra-

renal derecha. El paciente ingresa en la planta de hospitalización de Medicina Interna para completar estudio.

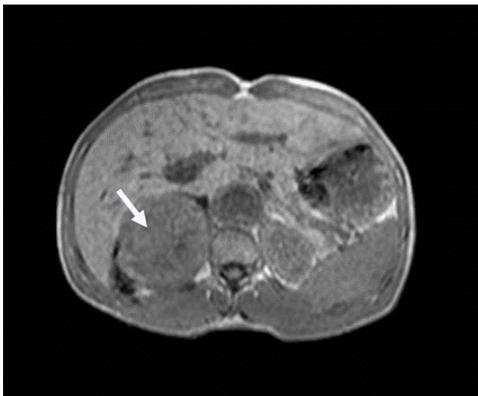
Al inicio del ingreso sufre deterioro del estado de consciencia, por lo que se solicita TC craneal en el que se aprecian lesiones compatibles con patología vascular hipertensiva. Así mismo, tras RMN abdominal para estudio de la masa se objetiva disección de la aorta torácica descendente con hematoma intramural. Ante los hallazgos, el paciente pasa a cargo de Cirugía Cardiovascular.

Exploración física

Aceptable estado general. PA: 210/130 mmHg. Frecuencia cardíaca: 125 latidos por minuto. Auscultación cardíaca con tonos rítmicos vivos. Abdomen presenta masa en flanco izquierdo de unos 5 cm, de consistencia dura, no dependiente de hígado. Sin edemas en miembros inferiores.

Pruebas complementarias

Figura 1



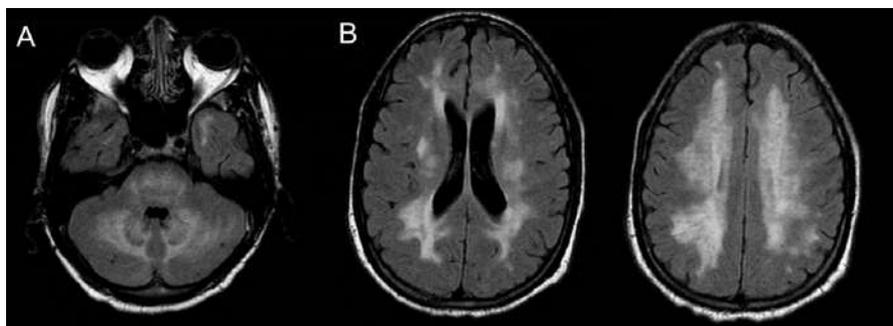
- Ecografía abdominal urgente: Se aprecia gran masa suprarenal derecha de unos 9 x 7 cm de tamaño, bien delimitada, sólida, no muy vascularizada, hiperecogénica y homogénea, sin claras calcificaciones, de aspecto neoplásico. Aorta de 2.5cm de diámetro máximo. Vejiga sin alteraciones.

- RMN abdominal (*Figura 1*): Masa suprarenal derecha de 97 mm compatible con feocromocitoma como primera posibilidad.

Dilatación de aorta torácica descendente de 35 mm con imagen sugerente de hematoma intramural.

- RMN craneal (*Figura 2*): afectación extensa en sustancia blanca periventricular difusas y confluyentes y zonas parcheadas en coronas radiadas, cápsulas internas y externas, vía piramidal, mesencéfalo, protuberancia y en ambos hemisferios cerebelosos. Dicha afectación hiperintensa, presenta en su interior focos e imágenes lineales de hipointensidad, que nos sugieren el aspecto “tigroide”, de una leucodistrofia.

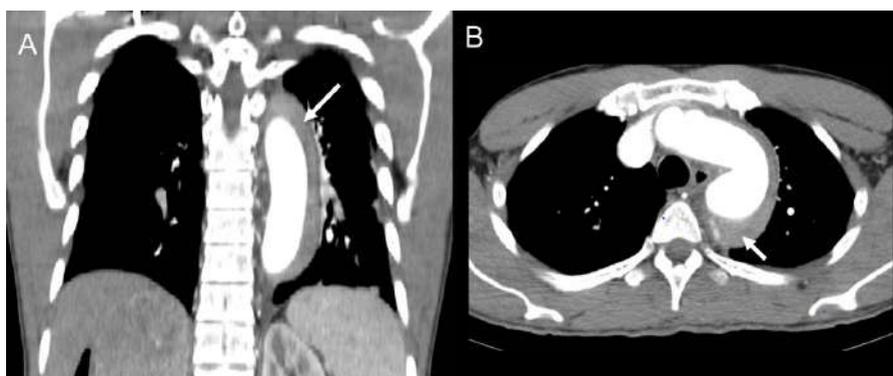
Figura 2



A: Leucodistrofia en fosa posterior. B: Leucodistrofia periventricular.

- AngioTC aorta toracoabdominal (Figura 3): Hematoma intramural en aorta torácica que se inicia distal a la salida de la arteria subclavia izquierda y se extiende hasta aorta abdominal craneal a salida de arterias renales (tipo II). En aorta torácica descendente proximal se aprecia imagen de disección localizada o ulceración focal con recanalización arterial del hematoma intramural. La morfología de esta imagen es irregular y anfractuosa. Estos hallazgos se observan en todo el trayecto descendente de aorta torácica.

Figura 3



Hematoma intramural de aorta torácica. A: corte coronal. B: corte axial

- Gammagrafía simpáticoadrenal MIGB: No se observa actividad fisiológica cardíaca, estando también disminuida significativamente en glándulas sali-

uales. Significativa avidéz por la MIBG en la masa adrenal derecha conocida compatible con la sospecha de feocromocitoma. No apreciamos otras lesiones con significativa avidéz por el trazador.

- Analítica: Hemograma sin alteraciones significativas. Creatinina 1.8 mg/dL. lones normales. Transaminasas, enzimas de colestasis y bilirrubina dentro de la normalidad. Proteína C reactiva 31 mg/dl. Cociente albúmina/creatinina 804 mg/mg. Metanefrina plasmática 260 pg/mL (<90pg/mL); Normetanefrina plasmática >2400 pg/mL (<65pg/mL); Metanefrinas orina 24h 2130 nmol/24h (264-1729 nmol/24h).
- Ecocardiograma: Ventrículo izquierdo severamente hipertrófico de forma concéntrica, de tamaño normal y función sistólica global y segmentaria conservadas. Aurícula izquierda dilatada, 82 ml. Cavidades derechas normales (TAPSE 24 mm).

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Tumor suprarrenal sugestivo de feocromocitoma.
- Hta mal controlada con múltiples complicaciones:
- Disección aórtica tipo b.
- Leucoencefalopatía posterior reversible.
- Insuficiencia renal moderada nefroangiosclerótica.
- Cardiopatía hipertensiva.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Una semana después del ingreso, el paciente refiere disminución de sensibilidad y de la fuerza en miembros inferiores. Se realiza angioTC de aorta en el que se confirma rotura de la disección, por lo que se decide intervención para colocación de endoprótesis urgente. En el postoperatorio sufre sangrado activo dependiente de la arteria ilíaca externa izquierda con formación de gran hematoma en pared abdominal con extensión intraabdominal, con necesidad de transfusión de hemoderivados. Una vez estabilizado y debido a la persistencia de la clínica neurológica, se solicita RMN cervical y dorsal en la que se confirman datos compatibles con mielitis isquémica que afecta desde C3 hasta el cuerpo vertebral C7. En la RMN craneal se encuentra incontables lesiones en protuberancia, hemisferios cerebeloso izquierdo, núcleos basales derechos y sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, compatibles con una leucoencefalopatía posterior reversible.

Durante los primeros días de hospitalización no se consiguen controlar las cifras de PA a pesar de perfusión de labetalol, añadiéndose al tratamiento fenoxibenzamina y doxazosina. Finalmente, se consigue control de la PA y se programa la intervención del feocromocitoma.

Tras la operación, el paciente evoluciona de forma favorable, con mejor control de PA y reducción de medicación antihipertensiva. El tratamiento antihipertensivo final consiste en doxazosina 4 mg, amlodipino 10mg y espironolactona 25mg. En analítica de control presenta normalización de metanefrinas plasmáticas y urinarias. Se solicita PET/DOPA en el que no se encuentran restos de enfermedad a distancia. El paciente ha quedado con una tetraparesia residual, para lo que sigue tratamiento rehabilitador.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Nuestro paciente presenta múltiples complicaciones derivadas de HTA de mal control, como son la cardiopatía hipertensiva, nefroangioesclerosis, disección de aorta tipo B y el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). La asociación de las dos últimas con el feocromocitoma es poco frecuente, por lo que su aparición de forma simultánea es extraordinaria.

A la hora de aproximar la intención del tratamiento médico es importante en primer lugar determinar si estamos ante una enfermedad localizada, con potencial resecabilidad quirúrgica, o metastásica, donde habría que considerar otras opciones de tratamiento. Como primera medida se evitaron desencadenantes de paroxismos (tratamientos con esteroides a altas dosis, metoclopramida o glucagón). El primer paso de tratamiento preoperatorio son α -bloqueantes durante al menos 7 días. En el caso que nos ocupa se utilizó doxazosina y fenoxibenzamina. La doxazosina es un antagonista selectivo del receptor α -1, mientras que la fenoxibenzamina contribuye al bloqueo α -2, presente en el receptor post-sináptico a nivel de SNC y otros órganos, con un perfil de efectos adversos más desfavorable (ortostasis, fatigabilidad o congestión nasal). No existen ensayos clínicos controlados que comparen ambos grupos de fármacos y en la práctica habitual son opciones consideradas igual de válidas⁽³⁾. A pesar del inicio de esta terapia fue necesario añadir un calcioantagonista, que no se considera de primera elección en monoterapia salvo en pacientes con hipertensión leve o efectos adversos importantes tras el uso de α -bloqueantes. El uso de fentolamina (bloqueante no selectivo α de acción rápida y corta vida media) se utilizó cuando hubo crisis hipertensivas. Existen descritos casos de uso de este último fármaco en perfusión continua en pacientes con necesidad de intervención quirúrgica en menos de 7 días que requieran bloqueo α -adrenérgico rápido. El bloqueo β se realizó con labetalol en perfusión continua. Este fármaco

basa su acción en un bloqueo de receptores α -adrenérgicos arteriales periféricos y al mismo tiempo de receptores β -adrenérgicos, consiguiendo controlar la frecuencia cardiaca. La rotura focal aneurismática que presentó nuestro paciente hizo necesario un refuerzo de dosis de fármacos α bloqueadores y de recurrir a perfusión de nitroprusiato durante la intervención, otro fármaco vasodilatador de corta vida media y acción rápida que, similar a la fentolamina, se puede utilizar durante las crisis. Así mismo, la vasoconstricción crónica a la que estaba sometido el paciente obliga a reponer fluidos y sal a los pocos días de inicio del bloqueo α para conseguir expansión de volumen intravascular, con propósito además de evitar hipotensión arterial tras adrenalectomía y el descenso brusco de catecolaminas⁽²⁾.

La disección aórtica tiene una incidencia de 2-4 casos/100000 habitantes al año. Suele presentarse como un cuadro agudo en forma de dolor en el 90% de los casos. El dolor abdominal puede aparecer hasta en el 40% de los pacientes, tal y como ocurrió en nuestro caso. La paraplejia como complicación ocurre en el 2-3% de los pacientes y es secundaria a la interrupción de los vasos intercostales que irrigan la médula espinal. El principal factor de riesgo para la aparición de una disección de aorta es la HTA, sobre todo en la disección tipo B (frecuencia mayor del 70%). El manejo agudo de la disección aórtica se basa en un buen control del dolor y de la PA, junto con la disminución de la frecuencia cardiaca. Tanto los β -bloqueantes como los calcioantagonistas han logrado reducir el riesgo de disección post-manipulación aórtica y aumentar la supervivencia⁽⁴⁾. La disección aórtica tipo B no suele requerir de cirugía urgente, a no ser que el paciente presente complicaciones graves como ocurrió en nuestro caso. La aparición de signos que hagan pensar en la isquemia de aquellos órganos cuya irrigación dependa de ramas que nazcan a nivel de la disección obligan a realizar una cirugía urgente⁽⁵⁾. Por ello, en nuestro caso se procedió a la cirugía de la disección antes que la cirugía del feocromocitoma.

Por otro lado, el PRES es un síndrome radiológico y clínico que se caracteriza por presentarse como un cuadro agudo de disminución del nivel de consciencia, cefalea, alteraciones visuales y/o crisis epilépticas que se asocian con la aparición de edema cerebral simétrico localizado principalmente a nivel parieto-occipital. No se conoce bien su fisiopatología, pero entre los mecanismos fisiopatológicos que intentan explicar su aparición encontramos un fallo en la autorregulación del flujo cerebral asociada a disfunción endotelial. Entre los factores de riesgo con los que más se ha relacionado encontramos la HTA, presente en el 75% de los pacientes. Las fluctuaciones en las cifras de PA juegan un papel más importante que una HTA mantenida en el desarrollo del PRES. Este cuadro también puede aparecer en diferentes escenarios clínicos como la enfermedad

renal, sepsis, vasculitis, eclampsia o en el tratamiento con inmunosupresores. En la literatura hay descritos casos en los que el PRES aparece en el contexto del diagnóstico o tratamiento del feocromocitoma, tanto en adultos como en niños, pero con una prevalencia baja⁽⁶⁾.

La presencia de todas estas complicaciones son la prueba de la gravedad y complejidad que pueden llegar a presentar este tipo de pacientes. Gracias al trabajo multidisciplinar, compuesto por Medicina Interna, Endocrinología, Cirugía cardiovascular, Cirugía general, Radiología, Medicina Nuclear, Rehabilitación y Psicología se pudo llevar a cabo un buen proceso diagnóstico-terapéutico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santamaría R, Gorostidi M. Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse. *NefroPlus*. 2015; 7⁽¹⁾: 11 – 21.
2. Nuemann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381⁽⁶⁾: 552 – 565.
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915.
4. Black JH, Manning WJ. Clinical Features and diagnosis of acute aortic dissection. [Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2021 [acceso 23 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-aorticdissection?search=diseccion%20aortica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H87661002
5. Black JH, Manning WJ. Management of acute aortic dissection. [Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2021 [acceso 23 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-aortic-dissection?search=diseccion%20aortica%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Neill TA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. [Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2021 [acceso 23 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/reversible-posterior-leukoencephalopathy-syndrome?search=Posterior%20reversible%20encephalopathy%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

CASO CLÍNICO 11

MÁS ALLÁ DEL TEMBLOR

AUTORES:

(1) Pitto Robles, I., (2) ARNÉS GARCÍA, D., (3) Roa Chamorro, R., (3) Mediavilla García, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Interno Residente Servicio de M.Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, (2) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

En las alfa-sinucleinopatías, entre ellas la enfermedad de Parkinson, existen manifestaciones no motoras que con frecuencia están presentes incluso antes del diagnóstico de la enfermedad (en la fase premotora) y que, a menudo, están infra-diagnosticadas. Entre ellos, se encuentra la disfunción del sistema nervioso autónomo. Puede presentarse en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad, incluso en fases prodrómicas, siendo ocasionalmente la única manifestación de la misma. Los síntomas disautonómicos se deben a la alteración de distintos componentes del sistema nervioso autónomo, tanto central como periférico. La prevalencia de disautonomía en la enfermedad de Parkinson es de entre 50% y 70%, según las series. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la disautonomía parkinsoniana son el estreñimiento, la disfunción urinaria y la hipotensión ortostática.

Presentamos el caso de un varón con cuadro rígido-acinético de años de evolución en seguimiento por Neurología, que presenta síncope frecuentes, hipotensión ortostática e hipertensión arterial en decúbito, que tras estudio completo, es diagnosticado de disautonomía parkinsoniana.

Palabras claves: Disautonomía, alfa-sinucleinopatía, enfermedad Parkinson

INTRODUCCIÓN

La disfunción del sistema nervioso autónomo, junto con el deterioro cognitivo, representa uno de los rasgos no motores más incapacitantes de la enfermedad de Parkinson (EP) y otras alfa-sinucleinopatías. A pesar de que tradicionalmente se ha descrito en fases moderadas-avanzadas de la enfermedad, actualmente es sabido que se presenta en los estadios más iniciales de la enfermedad, antes incluso que la afectación motora, por lo que los síntomas disautonómicos han sido propuestos como criterios para el diagnóstico de EP prodrómica, junto con los trastornos de sueño de fase REM, la hiposmia o la depresión, entre

otros. Sin embargo, la presentación heterogénea de esta sintomatología, su escasa especificidad y el aumento de su prevalencia paralelo al envejecimiento (también en población sana), hace que la disfunción autonómica pase a menudo desapercibida. Es de vital importancia incidir en que la detección de estos síntomas puede permitir la identificación de población en riesgo, así como el diagnóstico y tratamiento precoz de estas enfermedades neurodegenerativas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 82 años, remitido para estudio a consulta de Riesgo Vascular para descartar disautonomía, por mal control tensional y variabilidad de las cifras de presión arterial (PA) a lo largo del día.

Entre los antecedentes médico-quirúrgicos del paciente destaca hipertensión arterial (en tratamiento inicialmente con enalapril), hiperplasia benigna de próstata, intervenida con prostatectomía radical hace más de 15 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada-severa (en tratamiento con doble broncodilatador, roflumilast) y episodio de suboclusión intestinal hace 5 años. Había presentado cuadros inespecíficos, en ocasiones descritos como presíncope y en otras ocasiones asemejando vértigo periférico, por lo que incluso había recibido tratamiento con betahistina.

Dos años antes de ser derivado a consulta de Riesgo Vascular, había comenzado a ser estudiado por Neurología por cuadro abigarrado y polisintomático de años de evolución, consistente en deterioro cognitivo incipiente, fundamentalmente de predominio amnésico (olvidos esporádicos de hechos recientes), sensación de inestabilidad (descrita como sensación ilusoria de movimiento, sin giro de objetos) e inestabilidad de la marcha, movilidad reducida, anosmia, estreñimiento y cuadro compatible con trastorno de conducta del sueño REM (sacudidas nocturnas, diálogo nocturno...). A la exploración física destacaba rigidez espontánea, que aumentaba al realizar maniobra de Froment en ambas muñecas, bradihipocinesia, disminución del braceo en la marcha, así como cierta rigidez axial e hipomimia facial. La analítica era anodina en cuanto a función renal, glucemia, perfil hepático e ionograma. Hemograma, perfil tiroideo, vitamina B12, ácido fólico, reactantes de fase aguda y sistemático de orina normales. Destaca colesterol total de 203 mg/dL, con LDL-colesterol de 136 mg/dL. Serología de VIH y sífilis negativa.

Fue catalogado de síndrome rígido acinético, con deterioro cognitivo y probable disautonomía asociados. Tras comenzar tratamiento empírico con levodopa-carbidopa presentó mejoría tanto de los síntomas cognitivos como de los rasgos parkinsonianos. Se realizó resonancia magnética nuclear que únicamente objetivó leucoaraiosis incipiente.

Tras 2 años en tratamiento con levodopa-carbidopa se mantenía estable de la sintomatología motora, pero se produjo un empeoramiento evidente de los síntomas no motores: deterioro de la higiene del sueño (frecuentes conductas motrices vigorosas durante el sueño), los cuadros sincopales aumentaron en frecuencia y se produjo un deterioro del control tensional, lo que obligó incluso a valoraciones en los servicios de Urgencias por crisis hipertensivas. Concretamente, presentaba gran variabilidad de las cifras de presión arterial a lo largo del día, con tendencia a hipotensión por la mañana y tendencia a la hipertensión vespertina e hipertensión en posición supina.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El paciente presentaba numerosos síntomas derivados de la disfunción del sistema nervioso autónomo: fallo funcional parasimpático colinérgico (estreñimiento) y fundamentalmente disfunción del sistema simpático noradrenérgico (que cuando está indemne es regulador del tono vascular y de la estimulación cardíaca).

Dicha alteración funcional tiene su sustento patológico en la denervación simpática cardíaca. Ésta suele diagnosticarse mediante evaluación clínica, de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (aumentada en alfa-sinucleinopatías), con test de mesa basculante (tilt test) para demostrar hipotensión ortostática, con monitorización de la presión arterial. Además, existen pruebas que pueden demostrar la alteración de la inervación miocárdica, como la gammagrafía con 113-I-metayodobencilguanidina (MIBG), que permite visualizar in vivo la inervación simpática y en el caso de las alfa-sinucleinopatías, pueden objetivar que existe una disminución de las fibras simpáticas noradrenérgicas postganglionares en el miocardio.

Las alteraciones en el control de la PA en cuadros parkinsonianos son frecuentes, pudiendo manifestarse como hipotensión ortostática (lo más frecuente), hipertensión en supino o ambas a la vez. Además, los fármacos utilizados para el control de síntomas motores en alfa-sinucleinopatías (fundamentalmente levodopa-carbidopa), pueden precipitar o acentuar los síntomas vasomotores en estos pacientes, por lo que se hace necesario en ellos un estudio completo de riesgo cardiovascular e hipertensión, que puede ser de difícil manejo dada la coexistencia de distintas tendencias de presión arterial a lo largo del día.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Con la sospecha clínica disautonomía asociada a alfa-sinucleinopatía, se amplió estudio diagnóstico, previo a lo cual se había reducido la dosis de levodopa-carbidopa. Dicho estudio mostraba una disfunción simpática cardíaca y vasomotora. El test de mesa basculante (que no pudo realizarse completo por

intolerancia – cuadro presincopal intenso) reveló una profunda hipotensión ortostática de características neurogénicas. Se realizó asimismo tomografía cerebral (SPECT) con I-123-ioflupano (DaTSCAN), cuyo patrón y gradiente de captación era compatible con pérdida de receptores dopaminérgicos, sugerentes de enfermedad de Parkinson.

Se realizó monitorización ambulatoria de presión arterial (*imagen 1*), que objetivó importante variabilidad de cifras de PA, con episodios de hipotensión diurna, patrón riser y reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se optimizó tratamiento antihipertensivo (captopril 25 miligramos por la noche) y se reforzaron medidas higiénico-dietéticas, con lo cual el paciente mantuvo un buen control de PA y una mejora sintomatológica. Finalmente se realizó gammagrafía con 123-I-metilbencilguanidina (123-I-MIBG) (*imagen 3*), que objetiva ausencia de captación cardiaca, con un índice corazón/mediastino precoz de 1.14 y tardío de 1.01 (patológico si menor de 1.70), con un aclaramiento cardiaco del 37% (normal menor del 30%).

Imagen 1



Imagen 3



DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La enfermedad de Parkinson y otras alfa-sinucleinopatías constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por la acumulación anormal de una proteína, la alfa-sinucleína, en neuronas y/o células gliales (en forma de agregados o inclusiones en el citoplasma celular, conocidos como cuerpos de Lewy). La acumulación de alfa-sinucleína se produce de forma progresiva, primeramente en nervios periféricos, avanzando posteriormente hacia distintas zonas del cerebro. Esta progresión patológica explica que los síntomas no motores puedan ser las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Entre los síntomas no motores en estas patologías se cuentan alteraciones sensitivas, trastornos del ánimo (depresión), deterioro cognitivo, alteraciones del sueño o síntomas disautonómicos.

La disfunción autonómica en las alfa-sinucleinopatías tiene una elevada prevalencia, de entre un 50-70% en EP. La afectación del sistema nervioso autónomo se produce tanto a nivel central como periférico, lo que explica que su traducción clínica sea heterogénea y poco predecible pero, en cualquier caso, asociada a un deterioro importante en la capacidad funcional, autonomía y calidad de vida del paciente, independientemente del momento de la enfermedad (y consecuente severidad) en que se presente. Se postula que la disautonomía puede preceder a la aparición de síntomas motores en las alfa-sinucleinopatías hasta en un 50% del total de casos (fundamentalmente en EP y atrofia multisistémica – MSA). La disfunción del sistema nervioso autónomo en estas enfermedades incluye síntomas como alteración en la regulación tensional (tanto con ortostatismo como con respuesta hipertensiva al adoptar posición supina), estreñimiento y/o incontinencia fecal, hipersudoración, sialorrea, disfunción eréctil o hipersequeidad vaginal, ente otros.

La disautonomía cardiovascular se debe a la pérdida de inervación noradrenérgica periférica, siendo la denervación simpática cardíaca y extracardíaca muy frecuentes en estos pacientes. Además, se conoce que la denervación cardíaca ocurre desde el comienzo de la enfermedad, sin tener clara relación con la duración o severidad de la misma. Como consecuencia de la degeneración de las neuronas postganglionares simpáticas que inervan el corazón, se produce una pérdida de inervación autonómica cardíaca (tanto simpática como parasimpática). Una de las consecuencias de este hecho es lo que se conoce como insuficiencia cronotropa, (o disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca), esto es, la incapacidad de adaptación de la frecuencia cardíaca al requerimiento fisiológico de un momento concreto.

Por otro lado, la hipotensión ortostática (HO) en las alfa-sinucleinopatías (también conocida como hipotensión ortostática neurógena) es consecuencia de una deficitaria respuesta vasoconstrictora simpática: se ha demostrado que en estos pacientes existe una disminución en la liberación de noradrenalina en los nervios simpáticos. La HO clásicamente se define como la disminución de 20 mmHg de tensión sistólica o de 10 mmHg de tensión diastólica en los 3 minutos posteriores a la bipedestación. Sin embargo, se ha visto que en las alfa-sinucleinopatías, la HO se presenta retardada en el tiempo, hasta 10 minutos después de adoptar el ortostatismo. La HO es el síntoma cardiovascular más frecuente (o al menos el más reseñado), afectando del 30% al 60% de pacientes con EP, aunque hasta en dos tercios puede ser asintomática. Se conoce que el tratamiento farmacológico del parkinsonismo (fundamentalmente con levodopa) puede potenciar o incluso ser responsable de la HO. Como particularidad del síncope en la hipotensión ortostática neurógena (a diferencia del síncope vasovagal) en este caso ocurre en ausencia de signos de activación autonómica (diaforesis, taquicardia, náuseas...). Otras situaciones clínicas frecuentemente asociada a la HO neurogéna en las alfa-sinucleinopatías son la hipotensión postprandial (que clínicamente es similar a la HO pero en la que la disminución de PA se presenta en las dos horas siguientes a la comida) y la hipertensión vespertina (o en supino).

El diagnóstico de disautonomía asociado a alfa-sinucleinopatías está basado fundamentalmente en la sospecha clínica. Dentro de la exploración física, es muy útil la toma de presión arterial en posición de decúbito supino y bipedestación a los 3, 5 y 10 minutos. En cuanto a las pruebas complementarias, el electrocardiograma puede mostrar un intervalo PR significativamente prolongado, o también alargamiento del intervalo QT (lo cual se correlaciona con la severidad del grado de EP); la MAPA de 24 horas es esencial, ya que puede confirmar los eventos de hipotensión ortostática, detectar hipertensión supina, aportar información sobre la frecuencia cardíaca o alteraciones del patrón normal de la presión arterial. En estos pacientes es frecuente encontrar patrones no dipper o riser. La confirma-

ción de la disfunción simpática cardíaca puede realizarse con una gammagrafía miocárdica de inervación con ^{123}I -MIBG. Esta refleja la captación noradrenérgica neuronal específica, y es un marcador funcional de la integridad y distribución de las terminaciones presinápticas postganglionares. Los ítems a valorar en esta prueba son la captación visual del trazador (normal/disminuida/ausente), el índice de corazón/mediastino precoz y tardío y el aclaramiento cardíaco, de manera que se consideran patológicos un aclaramiento cardíaco aumentado y un índice corazón/mediastino tardío disminuido. Los valores de referencia deben establecerse en cada centro según sus circunstancias propias.

Respecto al tratamiento, existen medidas no farmacológicas útiles en el control de los síntomas de estos pacientes, como el uso de medias elásticas, aumento de consumo de líquidos o cafeína en las comidas, comidas frecuentes y de pequeña cantidad, etc. En cuanto al tratamiento farmacológico, depende de la clase de los síntomas disautonómicos. En la hipotensión ortostática puede ser de utilidad el uso de midodrina o fludrocortisona, mientras que en los casos de hipertensión supina suelen utilizarse antihipertensivos de vida media corta (por ejemplo, captopril).

No obstante, los fármacos utilizados para el alivio sintomático de la OH empeoran la hipotensión vespertina y viceversa, por lo que, dada la frecuente coalescencia de estas dos manifestaciones – hipotensión ortostática e hipertensión supina – el manejo de la disautonomía suele ser complejo. En nuestro caso el paciente únicamente mejoró (tanto sintomatológicamente como en el control de cifras de PA) cuando se introdujo la medicación antihipertensiva por la noche (*imagen 2*).

Imagen 2



Como conclusión, destacar la importancia de una minuciosa historia clínica para poder realizar un diagnóstico adecuado de síntomas disautonómicos en población en riesgo, dado que son un marcador precoz del desarrollo de alfa-sinucleinopatías. Asimismo, resaltar que los pacientes con enfermedades neurodegenerativas se benefician de una atención médica integral y multidisciplinar para el abordaje y manejo de la sintomatología no puramente neurológica que presentan estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Hoyuela García JM. Neurological applications of the I123-MIBG myocardial innervation scintigraphy. *Rev Esp Med Nucle* 2001; 30⁽³⁾: 197-204.
2. Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens B-W, Siepmann T. Autonomic dysfunction in alfa-synucleinopathies. *Front Neurol* 2019; 10 (APR).
3. Scorza FA, Fiorini AC, Scorza CA, Finsterer J. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism. *J Clin Neurosci* 2018; 53:1-5.
4. Stanković I, Petrović I, Pekmezović T, Marković V, Stojković T, Dragašević-Mišković N, et al. Longitudinal assessment of autonomic dysfunction in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 66:74-79.
5. Imízcoz-Zubicaray MA, Larumbe-Ilundain R, Clavero-Ibarra P. Alteraciones autonómicas en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* 2014; 22⁽⁴⁾

CASO CLÍNICO 12

“HALLAZGO INESPERADO ANTE EL ESTUDIO DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA”**AUTORES:**

(1) Bustos Merlo, A., (2) González Bustos, P., (2) Roa Chamorro, R., (2) Rosales Castillo, A., (2) Jaén Águila, F., (2) Mediavilla García, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico interno residente de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Entre las causas de hipertensión arterial (HTA) secundaria se incluyen múltiples entidades diagnósticas, por lo que un cribado apropiado es fundamental para diagnosticar aquellas patologías potencialmente tratables. Presentamos el caso de un varón de 36 años, que acudió por fiebre de 38°C, disnea, dolor torácico y crisis hipertensiva, con presión arterial (PA) de 238/130 mmHg. Se descartó síndrome aórtico agudo mediante tomografía computarizada. Entre las pruebas complementarias solicitadas, se evidenció una neumonía basal izquierda y emergencia hipertensiva con retinopatía hipertensiva. Ingresó en planta de hospitalización de Medicina Interna para completar estudio de posible causa secundaria de hipertensión arterial y para tratamiento antibiótico del proceso infeccioso. Ante la sospecha de enfermedad renovascular se solicitó ecografía abdominal con Doppler que resultó patológica, completando con angiografía renal. Finalmente, se diagnosticó de una rara malformación arteriovenosa renal izquierda con hiperaldosteronismo hiperreninémico con fenómenos de adaptación de la vasculatura renal, en probable relación a riñón presor de años de evolución con lesión de órgano diana: retinopatía y miocardiopatía hipertrófica.

INTRODUCCIÓN

La importancia de nuestro caso clínico radica en conocer las principales situaciones clínicas ante las que sospechar una etiología secundaria de hipertensión arterial. Los principales escenarios clínicos, que deben orientarnos a ello, serían una edad de comienzo precoz sin historia familiar de HTA ni factores de riesgo cardiovascular, una HTA resistente (HTA no controlada con tres fármacos antihipertensivos sinérgicos en dosis adecuadas, uno de ellos diurético), elevación aguda de presión arterial en pacientes con presión arterial previa normal o con HTA esencial bien controlada, presencia de síntomas o signos que orienten a una enfermedad subyacente o HTA acelerada o maligna (retinopatía hiper-

tensiva grado III o IV de Keith Wagener, respectivamente). En nuestro caso, el paciente presentaba varios requisitos para orientar a una etiología secundaria responsable del cuadro clínico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 36 años de edad procedente de Senegal, residente en España desde hacía 7 años. Sin antecedentes familiares o personales de interés. No intervenciones quirúrgicas previas. Sin historia de tóxicos o alergias medicamentosas conocidas.

Acudió al servicio de urgencias por cuadro clínico de 10 días de evolución consistente en tos con expectoración purulenta, esputo hemoptoico autolimitado y dolor costal de perfil pleurítico. Asociaba además disnea de carácter progresivo hasta instaurarse como disnea a moderados esfuerzos. Negaba otra sintomatología sugerente de insuficiencia cardíaca, palpitaciones o episodios sincopales. En la anamnesis guiada, cefalea sin alteraciones visuales o datos de organiciudad. No destacó otra sintomatología en la anamnesis por órganos y aparatos.

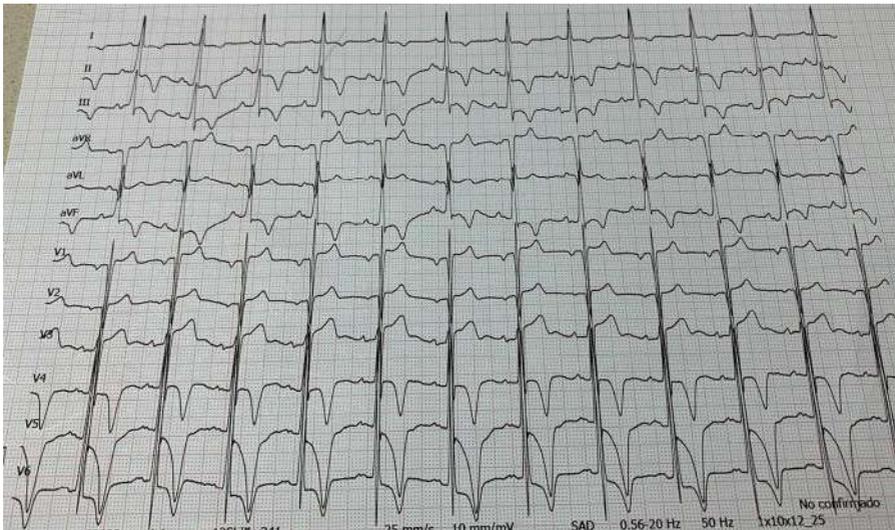
A la exploración física presentaba aceptable estado general aunque se encontraba febril (38°C) y alertaba la presencia de crisis hipertensiva con cifras de presión arterial (PA) clínica de hasta 238/130mmHg. La PA en las distintas extremidades fue la siguiente: PA brazo derecho 176/100mmHg, brazo izquierdo 184/103mmHg, pierna derecha 215/110mmHg y pierna izquierda 202/108mmHg con pulsos simétricos entre extremidades. Presentaba frecuencia cardíaca (FC) a 90lpm, frecuencia respiratoria a 26rpm sin trabajo asociado, saturación de oxígeno al 97% con aporte en gafas nasales a 1.5lpm. Exploración neurológica sin alteraciones. A la auscultación cardiorrespiratoria presentaba tonos rítmicos con soplo sistólico V/VI en foco aórtico, sin irradiación hacia carótidas; murmullo vesicular conservado con hipofonesis en base izquierda sin semiología de derrame. Abdomen sin masas, estrías ni soplos. Miembros inferiores sin edemas ni datos de trombosis venosa.

Ante la sospecha de emergencia hipertensiva se solicitaron las siguientes pruebas complementarias. Bioquímica con perfil renal (FG CKD-EPI 115ml/min/1.73m²) y hepático normal, LDH 349U/ml, hiponatremia leve (Na 130mEq/L) y potasio normal (K 3.50mEq/L). Elevación considerable de reactantes de fase aguda con PCR 248mg/L (VR 0.0-3.0mg/L) y PCT 3.78ng/mL (VR 0.0-0.5ng/mL); así como una elevación del BNP de 926pg/mL (VR 1-100pg/mL) con troponinas seriadas normales. Sedimento de orina con discreta proteinuria y hematuria. Coagulación sin alteraciones. El electrocardiograma (ECG) mostraba un ritmo sinusal a 73lpm, onda P mitral, segmento PR constante y complejo QRS con criterios de Sokolov-Lyon (*figura 1*). La radiografía de tórax posteroanterior evidenciaba un índice cardiorácico aumentado de tamaño, a expensas de ca-

vidades izquierdas, con mínima obliteración de seno costofrénico izquierdo. Se completó el estudio con un fondo de ojo que objetivó en el ojo derecho una discreta sobre-elevación de borde nasal de papila, tortuosidad venosa generalizada con signo del cruce arteriovenoso grado II; en el ojo izquierdo se apreciaba un exudado algodonoso en el borde temporal de la parrilla con arrosariamiento venoso generalizado, todo lo anterior compatible con retinopatía grado II-III.

Se realizó una angiotomografía (angioTC) que descartaba síndrome aórtico agudo pero se apreciaba una cardiomegalia con marcada hipertrofia ventricular izquierda. En el parénquima pulmonar se apreciaba un área de consolidación de características alveolares en el lóbulo inferior izquierdo con imágenes de broncograma aéreo en su periferia que sugería etiología infecciosa como primera posibilidad. Existían además pequeñas opacidades pseudonodulares en base pulmonar derecha y en porción basal del segmento anterior del LSD. Tras la realización del angioTC, el paciente presentó un empeoramiento agudo de la función renal (urea de 83mg/dl y creatinina 2.34 mg/dl).

Figura 1



El paciente fue hospitalizado en el Servicio de Medicina Interna con diagnóstico de emergencia hipertensiva con lesión de órgano diana: retinopatía hipertensiva y sospecha de miocardiopatía hipertrófica; además de un infiltrado pulmonar sugerente de neumonía basal izquierda con imágenes pseudonodulares. Se procedió a realizar una amplia batería de pruebas complementarias, incluidas aque-

llas para descartar hipertensión arterial secundaria. Hemocultivos, baciloscopia y PCR de esputo para micobacterias negativos. Orina de 24 horas con proteinuria 432mg/g. Estudio de autoinmunidad con ANAS y ANCAS negativos. Inmunoglobulinas y niveles de complemento sin alteraciones. Estudio hormonal: Aldosterona 347pg/mL (VR 2.6-24pg/mL), renina 1300ng/ml. ACTH, cortisol, TSH y hormonas periféricas, metanefrinas y normetanefrinas en orina de 24 horas normales.

Se realizó una ecocardiografía transtorácica que evidenciaba un ventrículo izquierdo (VI) con hipertrofia severa concéntrica con función sistólica conservada y un ventrículo derecho (VD) hipertrófico, con contractilidad conservada. Además, una insuficiencia aórtica moderada por dilatación de raíz aórtica y una Aorta ascendente dilatada. Ante la dudosa afectación biventricular se completó el estudio con resonancia magnética cardíaca objetivando un ventrículo izquierdo con diámetros en el límite superior de la normalidad, hipertrofia severa circunferencial, de predominio en segmentos medios y apicales, así como de los músculos papilares. Una función sistólica global en el límite inferior de la normalidad; no se observaron alteraciones de la contractilidad segmentaria. Al ligeramente dilatada en su eje superoinferior. Derrame pleuropericárdico ligero y dilatación moderada de aorta ascendente.

La función renal mejoró con fluidoterapia y acetilcisteína, en probable relación con nefrotoxicidad por contrastes (yodo y gadolinio). La ecografía abdominal visualizó un riñón derecho de 11.4cm y un riñón izquierdo de 10cm, ambos con ecogenicidad cortical aumentada y sin dilatación del sistema excretor. En la exploración Doppler la arteria renal derecha presentaba velocidades pico sistólicas normales, al igual que arterias intrarrenales y tiempos de aceleración; la arteria renal izquierda presentaba flujo parvus en arterias intrarrenales. En exploración morfológica se apreciaba interrupción o estenosis crítica en tercio medio de arteria renal, previa bifurcación o trifurcación con “aliasing”. Se intuía la presencia de numerosos vasos pequeños colaterales, igualmente con flujo parvus tardus. Dado los resultados obtenidos en la ecografía renal, se revisaron las imágenes de la angiotomografía computarizada abdominal, donde no se evidenció estenosis renal, sino una maraña vascular en la irrigación del riñón izquierdo, posiblemente una malformación vasculorrenal (*Figura II*). Para descartar la existencia de hipertensión de origen vasculorrenal se realizó una gammagrafía renal con Tc99, en situación basal y tras estimulación con IECA, que resultó ser negativa. Las imágenes del renograma mostraron que ambos riñones tenían curvas anómalas. Las curvas de función incluyendo exclusivamente región cortical mostraron un leve retraso en su pico de máxima captación (dentro de la normalidad) y aplanamiento leve en su fase excretora, la funcionalidad presentaba una diferencia que podía considerarse normal, siendo

del 45,2% y del 54,8% para el riñón izquierdo y derecho respectivamente. No se observaron modificaciones significativas (empeoramiento) tras la administración de IECA por lo que se podía deducir que el test fue negativo. Aunque las alteraciones vasculares se encontraban en el riñón izquierdo, la curva de perfusión del riñón derecho resultó, también, ser anómala (*Figura III*). Todo lo anterior impresionaba de una situación crónica con fenómenos de adaptación por parte de la vasculatura renal y probable secuestro vascular por la malformación renal. Para una correcta definición de la anatomía y como planteamiento de posibilidades terapéuticas se practicaron una angiografía renal y un muestreo venoso selectivo (MVS) de renina para determinar si existía lateralización, exceso de renina, que justificase un comportamiento presor del riñón izquierdo (*Figura IV*). El cateterismo de la arteria renal izquierda evidenció una estenosis significativa en el tercio medio de la misma, tras la estenosis se bifurcaba en dos arterias: una de pequeño calibre que profundía el polo superior del RD y una inferior que se sumaba a una extensa red de colaterales, irrigada a su vez por la arteria lumbar izquierda. El MVS confirmaba la lateralización en vena izquierda con una secreción de renina 3 veces superior (265ng/ml) respecto a la obtenida en iliaca común y vena renal derecha (78ng/ml).



Previo a plantear intervención de dicha malformación se inició y se tituló 4 fármacos antihipertensivos, uno de ellos diurético (betabloqueante, IECA, diurético del asa y calcioantagonista) sin conseguir buen control tensional, por lo que finalmente se optó por la realización de angioplastia. Tras intervención y retirada progresiva de antihipertensivos se realizó un estudio con MAPA (*Figura v*) con lecturas exitosas 51 (80%): Media 24 horas 121/84mmHg FC 55, PP 37 (CS 17.6%, CD 64%), media diurna 123/87mmHg (CS 8% CD 58%), media nocturna 117/74mmHg (CS 40%CD 80%). HTA con aceptable control y patrón dipper.

Figura 2

Figura 3

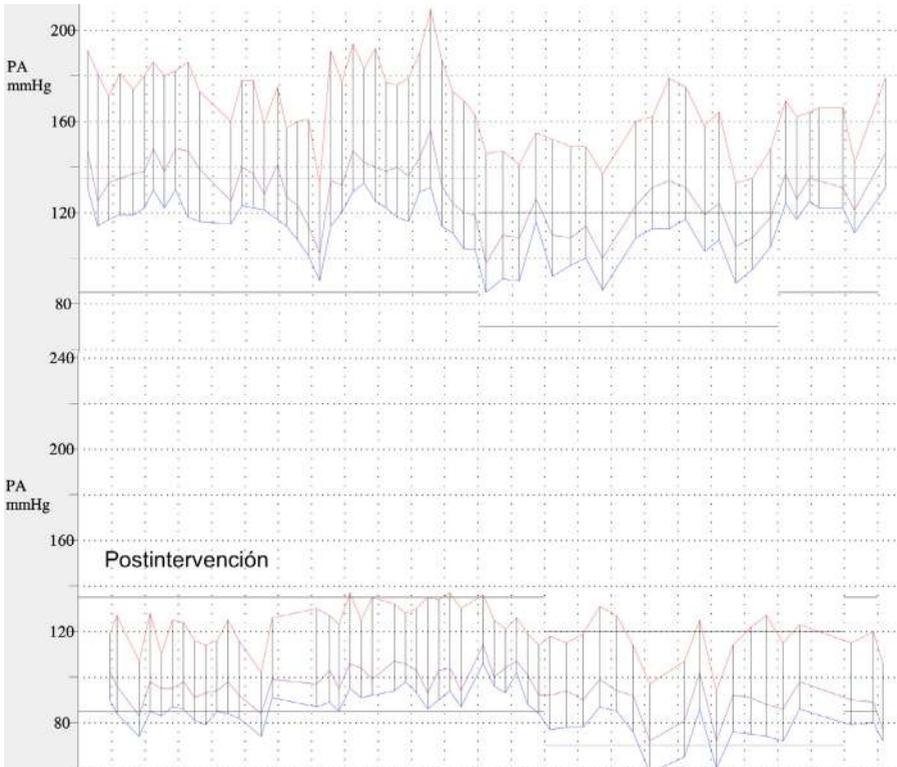


Figura 4



Figura 5



JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un paciente joven, que debuta con elevación brusca de la presión arterial y con afectación de órgano diana, hay que descartar etiología secundaria de hipertensión. En nuestro caso, la presencia de imágenes nodulares pulmonares y un sedimento activo hicieron sospechar de una vasculitis de gran vaso, pero la presencia de una MAVR sin lesiones vasculares en otros territorios hacían poco probable un diagnóstico de vasculitis ANCA, Takayasu e incluso de una fibrodisplasia. La presencia de lesión de órgano diana traducían una situación crónica de años de evolución con fenómenos adaptativos por parte de la vasculatura renal que podrían explicar porqué el renograma no mostraba claramente un riñón presor, pero quedó claramente definido con el muestreo venoso. La relevancia de la detección de hipertensión arterial secundaria reside en que es una situación potencialmente reversible con tratamiento específico.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial renovascular es necesario establecer una relación causal entre la HTA, la caída del flujo sanguíneo renal y la estenosis a través de la interpretación de los datos provenientes de los diferentes métodos de diagnóstico. Según la información que aportan los diferentes métodos de diagnóstico puede lograrse una aproximación a la caracterización funcional, anatómica y clínica de la hipertensión arterial renovascular. Estudios que aportan datos para la caracterización anatómica: ecografía abdominal, angiorresonancia magnética, angiotomografía computarizada helicoidal y angiografía renal, que se considera técnica de referencia para el diagnóstico y severidad de la estenosis. Estudios que aportan datos para la caracterización funcional: ultrasonografía Doppler, en manos expertas pueden lograr una sensibilidad y especificidad >96%, actividad de renina plasmática basal, una de las pruebas diagnósticas de mayor eficacia es la identificación de lateralización de la renina proveniente de la punción de venas renales siendo su lateralización hacia el riñón estenótico altamente sugestiva de una estenosis hemodinámicamente significativa y de venas renales, y radiorenograma o gammagrafía renal basal y postcaptopril o IECA, que permite inferir la presencia de estenosis arterial así como determinar la funcionalidad renal en presencia de estenosis severa con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 91%.

Finalmente, nuestro paciente fue diagnosticado de una malformación arteriovenosa renal del riñón izquierdo con hiperrenismo asociado como causa de la hipertensión arterial, junto a fenómenos de adaptación crónica y lesión de órgano diana (miocardiopatía hipertrofica y retinopatía hipertensiva). En el momento actual, en tratamiento domiciliario con ramipril 2.5mg cada 12h, labetalol 100mg en desayuno, manidipino 10mg en desayuno y cena y furosemida 40mg en desayuno con cifras PA aceptables. Tras valoración del caso en comité multidisciplinar

(Cirugía Vascul, Radiología intervencionista, Medicina Nuclear y Medicina Interna) se ha propuesto tratamiento médico a la espera de embolización selectiva.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Las malformaciones arteriovenosas renales (MAVR) es una rara entidad clínica, siendo su prevalencia menor del 0.04% aunque su incidencia está en crescendo dado el incremento en el empleo de técnicas de diagnóstico por imagen. Fue Varela, en 1923, el primero en describir su existencia⁽¹⁾. El origen de las MAVR pueden ser congénito o adquirido, siendo éste último el más frecuente, generalmente secundarios a traumatismos o a intervenciones (por ej. tras realización de biopsia renal percutánea). Solamente el 30% de los casos tienen un origen congénito⁽²⁾. Característicamente tienen una morfología cirsoide, con nidos tortuosos y múltiples comunicaciones arteriovenosas a nivel segmentario e interlobar. El primer signo de presentación suele ser la hematuria macroscópica aunque a veces pueden ser detectadas por episodios de insuficiencia cardíaca de alto gasto o, como en nuestro caso, por hipertensión arterial. Éste último caso se deba probablemente a la activación del sistema renina-angiotensina resultante de la isquemia distal a la malformación arteriovenosa⁽³⁾. Ante la sospecha de MAVR, la primera prueba a solicitar debe de ser la ecografía renal con Doppler, ya que permite la detección de alta velocidad de flujo, aunque para confirmar el diagnóstico se debe optar por la angiografía, técnica más específica⁽⁴⁾, y que además permite plantear las opciones terapéuticas correspondientes. La embolización selectiva parece, en la actualidad, ser la primera elección de cara al tratamiento. No obstante, la elección terapéutica varía según la clínica, el débito de la fístula y los medios disponibles en cada centro. El abordaje endovascular es una opción mínimamente invasiva y muy selectiva, y con complicaciones poco frecuentes, consiguiéndose así disminuir el tiempo de hospitalización y los costes. La cirugía queda reservada para los casos en los que el débito de la fístula sea elevado, afectando a grandes vasos (fístulas extrarrenales) y para los casos en los que la oclusión percutánea haya fracasado⁽⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Varela MC. Aneurisma arteriovenoso de los vasos renales y asistolia consecutiva. *Rev Med Lat Am.* 1923;14:32-44
2. ¡Tarif N, Mitwalli AH, Al Samayer A, Abu-Aisha H, Memon NA, Sulaimani F, Alam A, Al Wakeel JS. Congenital renal arteriovenous malformation presenting as severe hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 17: 291-294, 2002
3. ¡Crotty KL, Orihuela E, Warren MM. Recent advances in the diagnosis and treatment of renal arteriovenous malformations and fistulas. *J Urol* 1993; 150:1355.
4. ¡Cisternino SJ, Malave SR, Neiman HL. Congenital renal arteriovenous malformation: ultrasonic appearance. *J Urol* 126: 238-239, 1981
5. Osawa T, Watarai Y, Morita K, Kakizaki H, Nonomura K. Surgery for gigant high-flow renal arteriovenous fistula: experience in one institution. *BJU Int.* 2006;97:794-8.

CASO CLÍNICO 13

PACIENTE CON INCIDENTALOMA SUPRARRENAL Y DOPAMINA ELEVADA EN ORINA

AUTORES:

(1) ARNÉS GARCÍA, D., (2) Pitto Robles, I., (3) LOBATO CANO, R., (4) Jaén Águila, F.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (2) Residente de 3er año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (3) Residente de 5º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (4) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se presenta el caso de una mujer de 71 años hipertensa y enferma de Parkinson, en tratamiento con levodopa, que es derivada a nuestra consulta por la presencia de un incidentaloma suprarrenal con características radiológicas de malignidad y dopamina urinaria elevada en el estudio de funcionalidad. Acude a consulta para control de su Presión Arterial (PA) e inicio de bloqueo alfa y beta previa a la intervención quirúrgica. La ausencia de alteraciones en la captación del trazador en el PET-TC con 18F-DOPA sugiere la existencia de un falso positivo en las catecolaminas urinarias en relación a la toma de medicación anti-parkinsoniana (levodopa y carbidopa). Finalmente, la Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica confirma esta presunción diagnóstica.

Palabras claves: Carcinoma suprarrenal, Levo-dopa, Hipertensión arterial

INTRODUCCIÓN

Los incidentalomas suprarrenales tienen una prevalencia estimada en población adulta de aproximadamente el 4,5%; esta cifra se eleva hasta el 10% en ancianos. Ante todo incidentaloma suprarrenal, es necesario un estudio radiológico que recoja las características morfológicas de la masa suprarrenal orientativas de malignidad y/o benignidad. Asimismo, debe realizarse un adecuado estudio funcional para confirmar o descartar síndromes hiperfuncionantes asociados al incidentaloma como un síndrome de Cushing, un hiperaldosteronismo primario o un feocromocitoma. No obstante, deben considerarse diferentes confusores que pudieran actuar como falsos positivos tal como se pretende resaltar en este caso clínico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Antecedentes personales: Mujer de 71 años con antecedentes personales de hipotiroidismo, hipercolesterolemia e hipertensión arterial (HTA) de más de 10 años de evolución. Diagnosticada de enfermedad de Párkinson diagnosticada hace 3 años. No hábitos tóxicos. Recibe tratamiento diario con 4 comprimidos Sinemet Plus (100 mg levodopa y 25 mg carbidopa); 1 comprimido Eutirox (levotiroxina) 100 mcg; 1 comprimido de Olmesartán 40 mg - Amlodipino 5 mg - Hidroclorotiazida 12,5 mg; 1 comprimido Nebivolol 5 mg y 1 comprimido Pitavastatina 2 mg.

Motivo de consulta: Incidentaloma suprarrenal. La paciente es seguida en Clínica Privada por referir molestias abdominales inespecíficas; se solicita estudio de imagen mediante un TAC, donde se visualiza masa sólida heterogénea en glándula suprarrenal derecha de dimensiones 33x45x55 mm. La RM caracteriza mejor dicha masa, siendo hipointensa en T1, heterogénea tras administración de contraste y con áreas hiperpactantes en fase arterial, lo que sugiere malignidad. El estudio funcional arrojó unas cifras de dopamina en orina de 9811 µg/24h (65 – 450). Tras ser derivada a Cirugía General de nuestro hospital y ante la sospecha de feocromocitoma productor de dopamina, se remite a nuestra Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular para control de sus cifras de PA (asociaba gran variabilidad clínica de su PA) y para preparación previa a la intervención de un supuesto feocromocitoma. Se suspendió nebololol y olmesartán y se inició bloqueo alfa con doxazosina previo al bloqueo con betabloqueantes.

Exploración física: Anodina. La presión arterial en el momento de la consulta es de 124/76 mmHg y la frecuencia cardíaca de 79 lpm.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

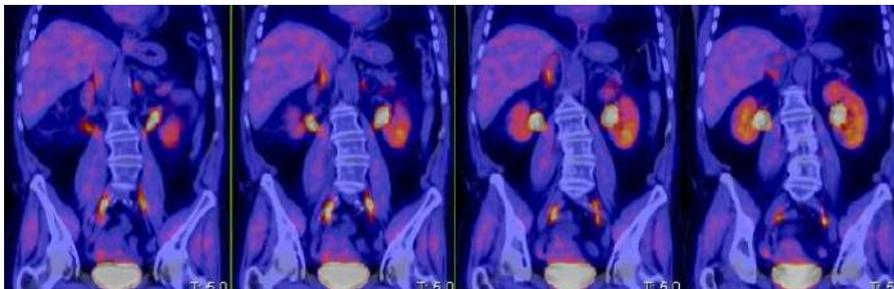
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Ante un incidentaloma suprarrenal, deben plantearse principalmente, de mayor a menor frecuencia, las siguientes entidades diagnósticas: adenoma (80%), carcinoma (8%), feocromocitoma (7%) y metástasis (5%)⁽¹⁾. Además, un 15% de incidentalomas asocian síndrome hiperfuncionante (catecolaminérgico, síndrome Cushing, aldosteronismo primario). Basándonos en este diagnóstico diferencial, se piden las siguientes pruebas:

- Analítica general, con perfil hepático, tirotrópina, hemograma e iones que no muestran alteraciones.
- Se solicita corticotropina, cortisol plasmático y urinario, dehidroepiandrosterona y test de supresión con 1 mg dexametasona que resultan normales.

- Se miden los niveles de renina y aldosterona plasmáticas que arrojan valores normales.
- El análisis de catecolaminas, metanefrinas y derivados en orina de 24 horas muestra las siguientes alteraciones: dopamina 3224 $\mu\text{g/g}$ (0 – 660), metoxitiramina 4013 $\mu\text{g/g}$ (143 – 600), ácido homovalínico 19,2 mg/g (2 – 8). Sin embargo, se solicitan las cifras de catecolaminas y cormogranina plasmáticas que resultan ser normales. Ante estos resultados y con dudas sobre la posibilidad de feocromocitoma productor de dopamina, se solicita PET-TC de cuerpo entero con 18F-DOPA que muestra una captación fisiológica del trazador (*imagen 1*).

Imagen 1



JUICIO CLÍNICO:

Masa suprarrenal derecha sugerente de neoplasia primaria con niveles urinarios aumentados de dopamina y sus metabolitos. Probable falso positivo en paciente que recibe tratamiento con levodopa y carbidopa al presentar niveles plasmáticos normales y ausencia de captación en el PET-TC con DOPA.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Aunque se albergan dudas acerca del diagnóstico de feocromocitoma, las características radiológicas sugerentes de malignidad así como el tamaño de la masa (> 4 cm) obligan a su extirpación quirúrgica. Si bien las pruebas complementarias anteriormente referidas acerca el diagnóstico a un posible falso positivo en dopamina urinaria por la toma de levo-dopa más que a un feocromocitoma productor de dopamina, se opta por continuar con el bloqueo alfa y beta previo a la cirugía. Se introduce en primer lugar Doxazosina (4 mg / 12 h) y, posteriormente, Bisoprolol (1,25 mg / 12 h).

Los cambios en la medicación antihipertensiva dan lugar a crisis hipertensivas ocasionales, que se corrigen reajustando la dosis de los fármacos y haciendo

uso de IECAs, antagonistas del calcio y diuréticos del asa. En este contexto, se solicita MAPA que muestra los siguientes resultados: PA 24 horas 144/72 mmHg y FC 62 lpm; PA diurna 148/75 mmHg y FC 62 lpm; patrón dipper. La paciente afronta la cirugía con la siguiente medicación antihipertensiva diaria: 1 comprimido de Olmesartán 20 mg – Amlodipino 5 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg ; 1 comprimido de Amlodipino 5 mg; 2 comprimidos de Doxazosina 4 mg y ½ comprimido de Bisoprolol 2,5 mg.

Se practica adrenalectomía derecha laparoscópica, que transcurre sin incidencias. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica informa de neoplasia adrenal cortical de potencial maligno incierto (se describe una neoplasia encapsulada, con células claras en proporción menor 25%, índice mitótico < 5% / 50 CGA, sin mitosis atípicas, sin invasión vascular pero con invasión capsular). Se decide seguimiento clínico estrecho en consulta.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El carcinoma suprarrenal es un tumor raro, con una distribución bimodal, siendo más frecuente en la primera y, sobre todo, quinta década de la vida. Aunque puede asociarse a síndromes hereditarios como Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann o síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, la mayoría son esporádicos. Son tres los principales escenarios clínicos con los que puede manifestarse el carcinoma suprarrenal. Entre el 40 y el 60% de los pacientes presentan síntomas y signos relacionados con la hipersecreción hormonal (el más frecuente de ellos, el hipercortisolismo). Otro tercio muestra síntomas derivados del crecimiento tumoral como masa o dolor abdominal o saciedad precoz. Aproximadamente entre el 20 y el 30% de los carcinomas suprarrenales son pauci o asintomáticos, detectándose incidentalmente mediante pruebas de imagen⁽²⁾.

Ante incidentalomas suprarrenales, debe estudiarse la presencia de hipercortisolismo, la secreción de catecolaminas y metanefrinas y, en caso de hipertensión o hipokaliemia, la presencia de hiperaldosteronismo. Los feocromocitomas son responsables de entre el 5 y el 10% de los incidentalomas suprarrenales y en el diagnóstico diferencial con esta entidad, dada la importancia para este caso, centraremos las siguientes líneas. A este respecto, no existe una determinación bioquímica ideal para el diagnóstico de feocromocitoma; existiendo bastante variabilidad en la validez de las distintas pruebas en los diferentes estudios publicados al respecto.

Según una reciente revisión sistemática de Därr et al de 2017⁽³⁾, la decisión sobre qué test usar está en estrecha relación con el objetivo que se persiga al emplear dicho test. Así, si el fin es excluir o descartar la presencia de feocromocitoma, a modo de screening en población con bajo riesgo de padecer esta enfermedad, la medición de metanefrinas en orina de 24 horas es una prueba

analítica razonable. En cambio, si se persigue confirmar la presencia de feocromocitoma debería emplearse la medición de catecolaminas y metanefrinas plasmáticas al ser ésta más específica que la medición urinaria (especificidad del 95% frente al 90%). Esta determinación es especialmente útil en pacientes con alto riesgo de padecer feocromocitoma, como aquellos con síndrome genético asociado, historia personal o familiar de feocromocitoma o incidentaloma con características radiológicas compatibles con feocromocitoma. En la práctica clínica, la determinación de catecolaminas y metanefrinas plasmáticas no está disponible aún en bastantes centros médicos por lo que la medición urinaria está más extendida.

La determinación de catecolaminas y metanefrinas plasmáticas y urinarias está condicionada por la técnica de laboratorio; así, el uso de espectrometría de masas y la cromatografía líquida por separado y, especialmente, en combinación ofrecen mejores resultados que el uso tradicional del inmunoanálisis ⁽⁴⁾. Asimismo, la medición de catecolaminas plasmáticas también está influida por la postura; de forma que esta determinación analítica debe realizarse tras 30 minutos de reposo en decúbito supino; ya que, de lo contrario, en sedestación o bipedestación, la activación simpática produce un aumento catecolaminérgico (especialmente de noradrenalina); originando falsos positivos⁽⁵⁾. Además, existen muchos factores preanalíticos que pueden alterar el nivel de catecolaminas o metanefrinas como etanol o medicamentos (entre otros, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, buspirona, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, alfa-antihipertensivos, reserpina o mitodrina). Incluso una dieta rica en catecolaminas (nueces, frutas o tomates) o tiraminas (vino o queso) pueden elevar los niveles de catecolaminas y derivados en plasma y orina⁽⁶⁾.

En este sentido, la toma de levo-dopa en pacientes parkinsonianos es la primera causa farmacológica de dopamina plasmática elevada. Algunos estudios realizados han asociado la administración de levodopa con el aumento de la excreción urinaria de dopamina, ácido homovalínico, normetadrenalina y metadrenalina⁽⁷⁾. Otros autores, más recientemente, y usando la combinación de espectrometría de masas y cromatografía líquida, sólo han demostrado significación estadística en la elevación de dopamina plasmática y urinaria así como sus metabolitos (ácido homovalínico y metoxitiramina)⁽⁸⁾.

Si bien es rara la asociación entre ambas entidades, esta circunstancia dificulta el diagnóstico diferencial entre feocromocitoma productor de dopamina y elevación de dopamina plasmática y urinaria secundarias a la toma de levo-dopa. Los feocromocitomas productores de dopamina, así como sus derivados (metoxitiramina), se han asociado a peor pronóstico, enfermedad a distancia y

formas extraabdominales (como el paraganglioma de cabeza y cuello)⁽⁹⁾. Ante la elevación de dopamina plasmática y/o urinaria en un paciente en tratamiento con levo-dopa hay que considerar la probabilidad de que se trate de un falso positivo. Si la sospecha de feocromocitoma es alta, es recomendable solicitar una prueba de imagen, teniendo más sensibilidad y especificidad el PET-TC (bien, con 18F-DOPA o 68Ga-DOTATOC) frente a la gammagrafía con MIBG⁽⁴⁾.

Tal como se presenta en este caso, el diagnóstico diferencial del incidentaloma suprarrenal es complejo. La biopsia no está aconsejada salvo sospecha fundada de metástasis adrenal en paciente con cáncer primario y sin enfermedad metastásica y siempre tras descartar funcionalidad de la masa ya que la presencia de feocromocitoma contraindica la biopsia. La suprarrenalectomía está indicada en caso de funcionalidad (feocromocitoma, hipercortisolismo, hiperaldosteronismo), características radiológicas sugerentes de malignidad, masas mayores de 4 cm o, en caso de optar por seguimiento, si el diámetro crece más de 1 cm durante el seguimiento⁽¹⁾. En el estudio anatomopatológico no siempre es fácil diferenciar el adenoma del carcinoma suprarrenal; para esta tarea se usa el score de Weiss, según el cual el tumor podrá ser considerado maligno si se cumplen tres o más de las siguientes características histopatológicas: grado nuclear alto, número de mitosis > 5/50 CGA, mitosis atípicas, componente celular claro > 75%, patrón de crecimiento difuso, necrosis tumoral, invasión venosa, de sinusoides o de la cápsula. En nuestro caso, la pieza quirúrgica sólo cumplía un criterio por lo que se catalogó como potencial maligno incierto. El tratamiento adyuvante con mitotane se reserva para aquellos casos de carcinoma suprarrenal con características histológicas de alto riesgo⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175⁽²⁾:G1–34.
2. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35⁽²⁾:282–326.
3. Därr R, Kuhn M, Bode C, Bornstein SR, Pacak K, Lenders JWM, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine [Internet].* 2017;56⁽³⁾:495–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1300-y>
4. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2019;101346. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101346>

5. Därr R, Pamporaki C, Peitzsch M, Miehle K, Prejbisz A, Peczkowska M, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: Importance of supine sampling under fasting conditions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80⁽⁴⁾:478–86.
6. De Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FAJ, De Vries EGE, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: Implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94⁽⁸⁾:2841–9.
7. Davidson DF, Grosset K, Grosset D. Parkinson's disease: The effect of L-dopa therapy on urinary free catecholamines and metabolites. *Ann Clin Biochem*. 2007;44⁽⁴⁾:364–8.
8. Eisenhofer G, Brown S, Peitzsch M, Pelzel D, Lattke P, Glöckner S, et al. Levodopa therapy in Parkinson's disease: Influence on liquid chromatographic tandem mass spectrometric-based measurements of plasma and urinary normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. *Ann Clin Biochem*. 2014;51⁽¹⁾:38–46.
9. Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma methoxytyramine: Clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177⁽²⁾:103–13.

CASO CLÍNICO 14

EXPERIENCIA CON INSULINA GLARGINA 300 U/ML EN PACIENTE DE EXTREMO RIESGO CARDIOVASCULAR CON NEUMONÍA BILATERAL POR SARS-COV-2**AUTORES:**

(1) Camean Castillo, A., (2) Mora Delgado, J., (3) Lojo cruz, c.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR 2º año Medicina interna. Hospital universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz., (2) Residente de 3er año de Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se presenta el caso de una mujer de 47 años, con múltiples antecedentes familiares de diabetes mellitus a edad temprana. Fue trasladada a Urgencias por disnea. Se realizó PCR para SARS-CoV-2 que fue positiva, radiografía de tórax compatible con neumonía bilateral y análisis urgente en el que destacaba hiperglucemia (435 mg/dL) y elevación de reactantes de fase aguda. Dados los hallazgos, se procedió a su ingreso. A su llegada a planta precisó perfusión de insulina. En situación de insuficiencia respiratoria secundaria a la COVID-19, se prescribió corticoterapia a dosis elevadas, precisando una reevaluación continua de la pauta de insulina y dieta, decidiéndose inicio de insulina glargina 300 U/mL (Gla-300) dado el mal control metabólico previo. Dada la presencia de hipoxemia, precisó suplementación nutricional oral específica. Se evidenció una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 11,7%. Al alta, se mantuvo insulina Gla-300 en desayuno e insulina rápida en almuerzo, junto a linagliptina, entre otros cambios. Se adaptó la insulinización domiciliaria según la corticoterapia. Un mes después del alta, su glucemia media en los controles de glucemia capilar fue de 148 mg/dL. Este caso ilustra la relevancia de la diabetes mellitus en el paciente con COVID-19 y la necesidad de su manejo preciso adaptado a las diferentes fases de la enfermedad.

Palabras claves: COVID-19, Síndrome metabólico, Insulina Gla-300

INTRODUCCIÓN

Los estudios observacionales disponibles hasta el momento indican que la hiperglucemia, tanto en pacientes con diabetes como no diabéticos conocidos, se aso-

cia con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19⁽¹⁾. Además, la obesidad parece ser un factor de riesgo independiente de enfermedad grave⁽²⁾.

La hiperglucemia aguda regula al alza la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las células, lo que podría facilitar la entrada del virus. La expresión de ECA2 en las células pancreáticas puede producir un efecto directo sobre su función. Otra observación es el requerimiento desproporcionado de insulina, sin saber claramente el papel directo del SARS-CoV-2⁽³⁾.

Este caso ilustra la relevancia de la diabetes mellitus en el paciente con COVID-19, así como la necesidad de su manejo preciso adaptado a las diferentes fases de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 47 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus tipo II (padre, madre, varios hermanos y un hijo, todos a edades tempranas, sobre los 35-40 años). Negó hábitos tóxicos. Vida sedentaria. Presentó intolerancia digestiva a metformina y dulaglutida. Presentó múltiples infecciones vulvovaginales tras inicio de empagliflozina.

Fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 con 36 años, tras debutar mediante cetoacidosis diabética, con péptido C normal, autoinmunidad pancreática negativa y estudio MODY 3 negativo, amaurosis por retinopatía diabética proliferativa y última hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 11,7% tres meses previo al ingreso. Además, presentaba hipertensión arterial grupo C grado 1, así como una dislipemia aterogénica con cifras al diagnóstico de LDL superiores a 200 mg/d, triglicéridos superiores a 1000 mg/dL y HDL de 15 mg/dL. Sufrió un síndrome coronario agudo sin elevación del ST a los 43 años, con enfermedad severa de un vaso con revascularización completa. Entre otros antecedentes, cabe destacar colitis ulcerosa y asma alérgico extrínseco.

Realizaba tratamiento domiciliario (de dudoso cumplimiento) con insulina glargina 50 UI en cena, fenofibrato 250 mg c/24h, atorvastatina 80 mg/ezetimiba 10 mg c/24h, bisoprolol 5 mg c/12h, cetirizina 10 mg c/24h, parche de nitroglicerina de 10 mg c/24h, enalapril 20 mg c/24h, furosemida 40 mg c/24h, mesalazina 2 g c/24h, montelukast 10 mg c/24h, omeprazol 20 mg c/24h, ranolazina 375 mg c/12h y ácido fólico 10 mg c/24h.

Acudió a Urgencias por artromialgias, fiebre, tos seca, disnea, vómitos y diarrea de una semana de evolución, comenzando con dolor torácico punzante, constante en el tiempo y de intensidad variable en las últimas 24 horas.

A su llegada a Urgencias presentaba un aceptable estado general, consciente, orientada y colaboradora, bien hidratada y perfundida, eupneica en reposo con saturación de oxígeno (SatO₂) basal del 80%, que con reservorio a 15 litros/minuto remontó hasta el 97%. Se objetivó una presión arterial de 170/85 mmHg, frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto y glucemia capilar de 459 mg/dL. Respecto a la exploración, era reseñable la auscultación pulmonar, con roncus dispersos y crepitantes húmedos escasos bibasales, además de mínimos edemas con fóvea en miembros inferiores.

En cuanto a las pruebas complementarias de primer nivel, en el análisis urgente destacaba, a nivel bioquímico, hiperglucemia (435 mg/dL), insuficiencia renal (creatinina 1,39 mg/dL [0,57-1,11]), hiperpotasemia leve (5,4 mEq/L [3,5-5,1]) y aumento de reactantes de fase aguda, con proteína C reactiva de 132 mg/L (0-5), lactato deshidrogenasa (LDH) de 547 U/L (125-220) y ferritina de 1266 ng/mL (4,6-204), con procalcitonina normal. En el hemograma se objetivó anemia normocítica normocrómica, con hemoglobina de 11,6 g/dL (12-15,6) y linfopenia (0,62 x10³/μL [0,9-5]). Respecto a la coagulación, sólo destacaba un dímero D discretamente elevado (657 ng/mL [0-500]).

Figura 1



En la radiografía simple se observaba una neumonía alveolointersticial bilateral de predominio periférico (*figura 1*).

Con dichos hallazgos se cursó ingreso a cargo de Medicina Interna, pendiente de hallazgos microbiológicos.

Radiografía lateral y posteroanterior de tórax al ingreso

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

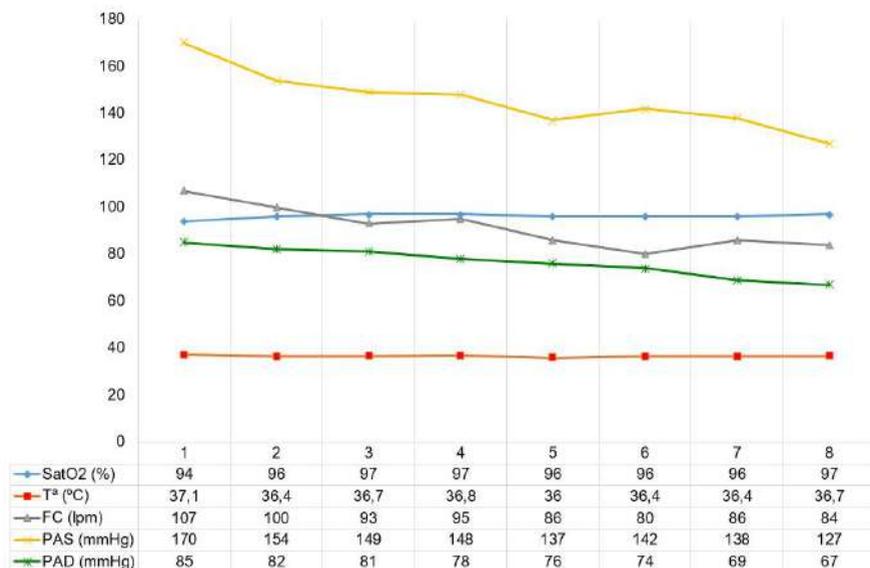
Respecto al desencadenante etiológico de la descompensación aguda de la paciente, sin duda, en el contexto de pandemia, la principal sospecha era una infección por SARS-CoV-2, dada la historia clínica, patrón radiológico típico, así como hallazgos en los análisis propios de la enfermedad. La ausencia de procalcitonina elevada reducía la probabilidad de que el proceso fuera de etiología bacteriana⁽⁴⁾. Añadido a lo anterior, muy probablemente se sobreponía una insuficiencia cardíaca descompensada dada la semiología descrita.

No se realizó análisis de orina urgente, lo cual hubiera sido pertinente, no sólo para descartarlo como foco infeccioso concomitante, sino también para valoración de cuerpos cetónicos y proteinuria en el contexto de hiperglucemia⁽⁵⁾.

Por otro lado, nos encontramos con una paciente de extremo riesgo cardiovascular, dada la elevada incidencia de enfermedad cardiovascular entre sus familiares de primer grado, diabetes mellitus tipo 2 con afectación micro/macroangiopática, hipertensión arterial, dislipemia aterogénica, así como un evento cardiovascular a edad temprana⁽⁶⁾.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Figura 2



Evolutivo clínico. Del día +1 al +3 estuvo con mascarilla con reservorio. Del día +4 al +5 con mascarilla simple. El día +6 con gafas nasales. Del día +7 al alta refleja la saturación de oxígeno basal

A su ingreso, se confirmó infección por SARS-CoV-2 mediante PCR de muestra nasofaríngea.

Dado que en la planta de hospitalización persistía con glucemia capilar de 452 mg/dL y en el área de Urgencias no constaba intento de corrección de dichas cifras, se inició perfusión de insulina intravenosa de 100 UI de insulina regular

en 100 cc de suero fisiológico según nuestro protocolo hospitalario, logrando un mejor control de la hiperglucemia en las siguientes 24 horas.

Dadas las cifras de presión arterial fuera de objetivo, en torno a 150 mmHg de sistólica y 85 mmHg de diastólica, se modificó tratamiento antihipertensivo, añadiendo losartán 100 mg en desayuno y amlodipino 10 mg en cena, además de furosemida intravenosa 20 mg c/12h, con buen control posterior (figura 2).

Se iniciaron bolos de metilprednisolona 250 mg durante 3 días consecutivos dados los hallazgos compatibles con síndrome inflamatorio grave secundario a la COVID-19.

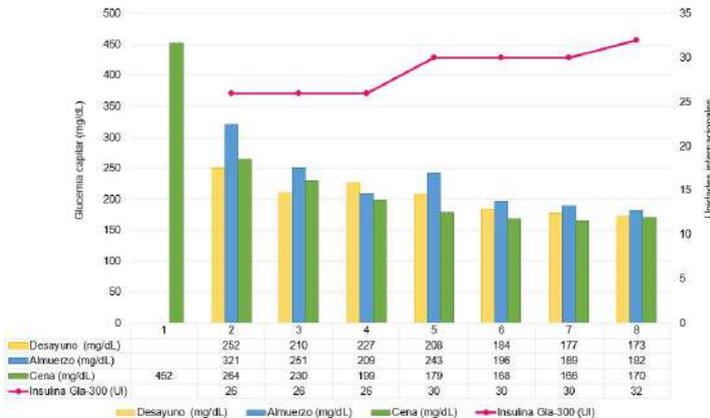
Se procedió a su análisis antropométrico, presentando obesidad tipo I (altura 1,58 m y peso 80 kg, índice de masa corporal de 32 kg/m²).

Tras su estabilización inicial, a las 24 horas del ingreso, se realizó transición a pauta de insulinización subcutánea en régimen bolo-basal-corrección, con insulina glargina 300 U/mL (Gla-300).

A las 48 horas de ingreso se solicitó análisis de rutina en el que destacaba HbA1c 11,7%, colesterol total 287 mg/dL, LDL 125 mg/dL, HDL 17 mg/dL, triglicéridos 1175 mg/dL, con apolipoproteínas y lipoproteína (a) normales. El despistaje de VIH, VHA, VHB y VHC fue negativo.

Se realizó cribado nutricional sin datos de desnutrición. No obstante, se consideró al paciente en riesgo nutricional. Se complementó su ingesta con suplemento hiperproteico específico para hiperglucemia.

Figura 3



Evolutivo del control glucémico

Se aumentó la dosis de insulina basal junto a insulina asparta previo a las tomas, logrando un aceptable control glucémico (*figura 3*).

Tras completar los bolos de metilprednisolona durante los primeros 3 días, se redujo su dosis a 40 mg c/24h durante 4 días más. Al alta, tras ocho días de ingreso e impartir una educación diabetológica adecuada, se realizó la conciliación terapéutica correspondiente:

- Deflazacort 30 mg en pauta descendente, reduciendo a la mitad cada 3 días.
- Enoxaparina 40 mg c/24h durante dos semanas más.
- Insulina Gla-300, 32 UI en desayuno, ajustando cada 4 días según glucemia capilar antes del desayuno (si <80 mg/dL o hipoglucemias nocturnas: reducir 2 UI; si 80-140 mg/dL: mantener dosis; si >141 mg/dL: aumentar 2 UI)
- Insulina asparta 6 UI en almuerzo ajustando según glucemia capilar antes del almuerzo, con objetivo de glucemia 100 - 130 mg/dL, con aporte adicional de insulina asparta, si glucemias fuera de objetivos, por tramos establecidos según un factor de sensibilidad de 50 mg/dL. Se instruyó para la administración de insulina asparta en desayuno si las glucemias antes de almuerzo se mantuvieran fuera de objetivos.
- Se añadió linagliptina 5mg en desayuno.
- Cuando terminase el tratamiento con deflazacort, se le indicó mantener la insulina Gla-300 y linagliptina, manteniendo o no la insulina asparta del almuerzo en función de la glucemia capilar antes de la cena (objetivo 100-130 mg/dL).
- Se modificó su tratamiento hipolipemiente, prescribiéndose rosuvastatina/ezetimiba 40 mg/10 mg, fenofibrato 250 mg y ésteres etílicos de los ácidos omega 3, 2 gramos en la cena.
- Se modificó su tratamiento antihipertensivo, prescribiéndose losartán 100 mg en desayuno y amlodipino 10 mg en la cena.

Se solicitó exploración oftalmológica ambulatoria así como podológica. Se solicitó ecocardiograma transtorácico, objetivándose hipertrofia ventricular izquierda con fracción de eyección preservada. Un mes después del alta, su glucemia media en los controles de glucemia capilar fue de 148 mg/dL.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Inicialmente cabe destacar que desde Urgencias no se realizó una actuación precoz sobre la hiperglucemia grave. Teniendo en cuenta las implicaciones

diagnósticas y pronósticas en el contexto de la COVID-19, la actuación en este primer paso pudo haber sido mejorable⁽¹⁾.

Durante la hospitalización, el objetivo de control glucémico se fijó entre 140-180 mg/dL (estándar en paciente hospitalizado con DM no crítico). Si bien, hay protocolos que contemplan el empleo de pautas subcutáneas de insulina, lo más recomendable ante hiperglucemias importantes descompensadas por corticoterapia, es el empleo de insulinización intravenosa, al igual que en otros estados hiperosmolares. Pensamos que el inicio de perfusión de insulina intravenosa, con control de glucemia horaria, fue adecuado en este caso. Teniendo en cuenta los elevados requerimientos de insulina que habitualmente se precisa en esta enfermedad, lograríamos una menor variabilidad glucémica y evitaríamos hipoglucemias, aunque el uso de recursos fuera sensiblemente mayor^(7,8).

No hay datos sobre el régimen más adecuado para pacientes con COVID-19, pero la importancia de lograr un buen control glucémico es evidente. Según la literatura, un régimen de insulina con componentes basal, prandial y de corrección sería el tratamiento preferido para pacientes hospitalizados con COVID-19 no críticos con buena ingesta nutricional. El uso prolongado de regímenes de insulina de escala variable como único tratamiento de la hiperglucemia está firmemente desaconsejado. La transición al régimen bolo basal/corrección en nuestro caso fue satisfactorio, alcanzando los objetivos planteados^(1,7,8).

Según los algoritmos de diversas sociedades científicas, la insulina Gla-300 está dentro de las opciones disponibles como insulina basal. De hecho, su eficacia en la mejora del control glucémico y el menor riesgo de hipoglucemias, reflejado por ejemplo en el estudio COBALTA, justificó su empleo en esta paciente con pésimo control glucémico, logrando una experiencia satisfactoria^(9,10).

El uso glucocorticoides puede agravar o precipitar la hiperglucemia en pacientes hospitalizados con COVID-19. En la literatura hay disponible experiencia sobre el uso insulina NPH por la mañana, además de la pauta de insulina habitual, como alternativa. En nuestro caso, se sumó el aumento calculado de la dosis de insulina a la dosis total habitual del paciente, considerando el peso corporal junto a la elevada dosis y vida media de la corticoterapia, distribuyéndola según la pauta habitual^(1,7,8).

A nivel nutricional, los pacientes con COVID-19 presentan requerimientos energéticos y proteicos incrementados. El hecho de padecer enfermedad aguda e hiporexia inicial obligó a la suplementación específica los primeros días de su estancia para prevenir la desnutrición que, finalmente, no se produjo^(1,2).

Al alta se prescribió un régimen de insulina individualizado según las consideraciones descritas sobre la corticoterapia. Se ajustó el tratamiento en función de los objetivos planteados en esta paciente, de extremo riesgo cardiovascular (cLDL < 55; HbA1c < 7%; PA < 130/80mmHg).

En definitiva, la diabetes mellitus presenta un nexo estrecho con la COVID-19 que exige un manejo preciso específico. Las glucemias extremas y una elevada variabilidad glucémica pueden conducir a una evolución clínica tórpida. La insulina continúa siendo el tratamiento más apropiado para controlar eficazmente la glucemia en el entorno hospitalario en la COVID-19, siendo la insulina Gla-300 una opción válida, eficaz y segura para dicho fin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31⁽⁶⁾.
2. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, EL-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. *Meta-analysis.* Vol. 14, *Obesity Research and Clinical Practice.* 2020.
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17).
4. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56⁽²⁾.
5. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beaugard H, Ékoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Vol. 168, *CMAJ.* 2003.
6. Gimeno Orna JA, Ortez Toro JJ, Peteiro Miranda CM. Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular residual en el paciente con diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2020;67⁽⁴⁾.
7. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44.
8. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Guidelines for the management of diabetes services and patients during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020;37⁽⁷⁾.
9. Abordaje de la hiperglucemia hospitalaria en la COVID-19 [Internet]. FESEMI. 2021 [citado 13 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/905.pdf>
10. Perez A, Carrasco-Sánchez FJ, González C, Seguí-Ripoll JM, Trescolí C, Ena J, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ open diabetes Res care.* 2020;8⁽¹⁾.

CASO CLÍNICO 15

UNA PACIENTE JOVEN CON EDEMA AGUDO DE PULMÓN

AUTORES:

(1) Navarro Rodríguez, J., (2) Escalona Rodríguez, S., (3) Mendoza, M., (4) Martín Villén, L.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Residente. Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., (2) Clinical Fellow in Critical Care Unit. Harefield Hospital. Harefield. UK, (3) Residente de 4º año de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (4) Especialista en Medicina Intensiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de una mujer de 23 años, de origen dominicano, sin antecedentes relevantes, que consulta en Urgencias por disnea y anuria, constatándose cifras de tensión arterial de 240/140 mmHg. En el área de Urgencias se inicia nitroglicerina sin conseguir un adecuado control tensional. Por este motivo la paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Durante las primeras horas, empeoramiento de la situación respiratoria con necesidad de intubación orotraqueal. En las pruebas diagnósticas realizadas, destaca el deterioro de la función renal y una elevación significativa de troponinas. La ecografía transtorácica (ETT) evidencia datos de disfunción ventricular izquierda, y un fondo de ojo urgente sugiere la presencia de una retinopatía grado IV. El análisis de estas pruebas nos orienta hacia un cuadro hipertensión arterial maligna o hipertensión con disfunción multiorgánica (HTA-MOD). Durante la estancia en UCI, la paciente precisa soporte con terapia de reemplazo renal continua (TRRC) y tratamiento con clevidipino para control tensional. La evolución fue favorable tras el inicio del tratamiento, pudiendo ser extubada con éxito. Se inicia tratamiento antihipertensivo oral que consigue adecuadas cifras de tensión arterial. Tras una semana de ingreso, la paciente es dada de alta a la planta, y posteriormente al domicilio. La paciente precisa seguimiento ambulatorio y sesiones de hemodiálisis intermitente siendo incluida en lista de espera de trasplante renal.

Palabras claves: Hipertensión arterial maligna, hipertensión con daño multiorgánico y nefroesclerosis hipertensiva.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial maligna (HTAM) es la forma más grave de hipertensión arterial¹. Presenta una incidencia de 2.6 (+/-0.9) por cada 100.000 habitantes, siendo en personas de raza negra más prevalente, grave y con mayor

tasa de fracaso renal asociado^{2,3}. Clásicamente, el diagnóstico de HTAM se basaba en la asociación de cifras elevadas de presión arterial acompañada de retinopatía hipertensiva grado IV. Dado que actualmente disponemos de herramientas diagnósticas más precisas que ayudan a valorar la gravedad del cuadro de forma más rápida, se ha planteado la modificación del término por el de hipertensión con daño multiorgánico⁴ (MOD por sus siglas en inglés). Este nuevo término considera el daño producido por la HTAM en órganos diana como son el corazón, cerebro, riñones (con importante relevancia en su morbimortalidad⁵) y endotelio (datos de hemólisis secundaria a una microangiopatía trombótica)⁶. Para el diagnóstico de MOD se requiere la afectación de tres de éstos órganos⁷.

A pesar de una mejoría en el manejo de la hipertensión arterial, la prevalencia de esta entidad no ha descendido⁹, aunque sí lo ha hecho la morbimortalidad asociada. La importancia radica en su gravedad, siendo fundamental un manejo precoz y eficaz para mejorar su pronóstico, llegando a conseguir una supervivencia a los 5 años del 90% con tratamiento adecuado², mientras que sin él era de apenas el 20% hace 30 años según las publicaciones más relevantes¹⁰.

El caso que presentamos es un claro ejemplo de la importancia de la visión integral del paciente, valorando de manera individual las afectaciones orgánicas derivadas de esta entidad. El ingreso en UCI de estos pacientes permite un abordaje rápido para control de las cifras tensionales con vigilancia estrecha, así como soporte de otros órganos, en caso de precisarlos.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Mujer de 23 años, de origen dominicano y raza negra, residente en Madrid. Fumadora importante de tabaco y cannabis así como abuso de alcohol desde los 14-15 años. No antecedentes de hipertensión ni otros de interés. Sin tratamiento farmacológico domiciliario.

Enfermedad actual

La paciente acude a Urgencias por disnea de 3 días de evolución sin fiebre ni otra sintomatología asociada, siendo dada de alta con tratamiento broncodilatador. A las 24 horas, consulta de nuevo en Urgencias por empeoramiento del estado general, aumento de la disnea y anuria, constatándose cifras de tensión arterial de 240/140 mmHg. Ingresa en el área de observación donde sufre un rápido deterioro respiratorio, con mal control tensional a pesar de nitroglicerina en perfusión continua, por lo que ingresa en UCI.

Exploración

A la exploración en UCI, la paciente presenta signos de encefalopatía hipertensiva y disnea importante, con uso de musculatura accesoria. A la auscultación, crepitantes en todos los campos pulmonares y un ritmo de galope en el foco cardiaco. En la radiografía de tórax se evidencia un infiltrado bilateral con patrón en “alas de mariposa”.

Se realiza una gasometría arterial constatándose insuficiencia respiratoria hipoxémica grave así como datos de agotamiento, decidiéndose intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva.

Pruebas complementarias:

- ECG: Ritmo sinusal a 130 lpm con signos de hipertrofia ventricular izquierda.
- Gasometría venosa al ingreso: Acidosis metabólica, pH 7.21, pCO₂ 37.9mmHg, HCO₃ 15.1mmol/l. Hb 12.8g/dl. Iones en rango. Láctico: 0.8mmol/l.
- Analítica al ingreso: Cifras de creatinina hasta 15,3 mg/dL, elevación de troponinas (152 ng/L) y NT- ProBNP (83.700 pg/mL). Hemograma normal.
- Evolución analítica: Disminución de cifras de creatinina hasta mantener basales en torno a 6 mg/dL (terapia de remplazo renal). NT-ProBNP con normalización posterior. Troponina con pico en 181 ng/L.
- ETT al ingreso (Figura 1): Ventrículo izquierdo (VI) no dilatado con hipertrofia concéntrica (14 mm), e hipoquinesia global. Fracción de eyección del VI del 30%, con altas presiones de llenado diastólico. Insuficiencia aórtica ligera. Función de ventrículo derecho conservada, insuficiencia tricuspídea con estimación de presiones arteriales pulmonares medias (PAPm) en torno a 25 mmHg (hipertensión pulmonar ligera). Vena cava inferior no dilatada.
- ETT al alta: Ligera mejoría de FEVI de hasta un 47% con un patrón restrictivo y aumento de presiones telediastólicas. Persisten datos sugestivos de hipertensión pulmonar ligera.
- Inmunología ANA Negativos., ANCA negativos, AntiMBG 4.4 (normal).
- Serologías: Hepatitis C IgG, HBsAg, Anti HBs IgG, Anti HBc IgG, VIH 1+2, todos negativos.
- Fondo de ojo: Retinopatía hipertensiva con hemorragias retinianas, abundantes exudados, que sugieren una retinopatía hipertensiva de larga evolución (exudados duros) agudizada (exudados algodonosos).

- Tomografía computerizada (TC) de tórax: Hipertrofia del VI. Consolidaciones difusas bilaterales en ambos lóbulos inferiores y superiores con broncograma aéreo y áreas en vidrio deslustrado. Moderado derrame pleural bilateral. Todo ello en probable relación con edema agudo de pulmón.
- Ecografía de abdomen: Atrofia renal bilateral moderada, el derecho de 8 cm e izquierdo de 9 cm. Marcada pérdida de la diferenciación corticomedular. Hallazgos compatibles con nefropatía médica.
- Frotis normal, sin esquistocitos.
- Perfiles: Ac úrico 6.2 mg/dl, perfil hepático normal. Perfil lipídico normal excepto hipertrigliceridemia 222 mg/dl.
- Proteinograma Albúmina 2.2 g/dl, IgG 619 mg/dl, IgA 80.6 mg/dl, IgM 199 mg/dl, Índice K/L 1.23, Complemento normal. PTH elevada de 431 pg/mL

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnóstico diferencial:

- Estenosis bilateral de arterias renales.
- Patología glomerular (Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, nefropatía IgA)
- Enfermedad de Fabry.

Diagnóstico más probable:

- Hipertensión arterial primaria con insuficiencia cardiaca y daño renal secundario.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

A las pocas horas de ingreso en UCI, dada la situación hemodinámica de la paciente y los signos ecocardiográficos de disfunción cardiaca se decide colocación de monitorización continua de las presiones arteriales pulmonares mediante un catéter de Swan-Ganz, con datos de hipertensión pulmonar leve, así como TRRC debido al daño renal anúrico y signos congestivos. Pasadas 24 horas en UCI, se consigue adecuado control de la tensión arterial con clevidipino. A los 2 días de estancia en nuestra Unidad, se inicia tratamiento antihipertensivo por sonda nasogástrica con amlodipino y doxazosina, permitiendo reducir dosis de clevidipino hasta retirada del mismo.

Durante el cuarto día en UCI, aparece un cuadro febril con elevación de reactivantes de fase aguda. En la radiografía de tórax se evidencia una condensación en lóbulo inferior derecho pulmonar sugestiva de neumonía asociada a ventilación mecánica precoz. Dada la ausencia de aislamientos microbiológicos en el

broncoaspirado, se completa una pauta de tratamiento antibiótico empírico con buena evolución de la paciente. En los días siguientes, la estabilidad clínica de la paciente permite comenzar con la retirada progresiva de la sedoanalgesia para progresar con el destete. De manera exitosa, al quinto día de ingreso, la paciente es extubada. Correcto control tensional con amlodipino, doxazosina y carvedilol por vía oral, iniciándose sesiones de hemodiálisis intermitente. Finalmente, tras 8 días de hospitalización en UCI, la paciente es trasladada a la planta de Nefrología.

En cuanto al estudio etiológico realizado, las pruebas diagnósticas nos orientan a un cuadro de hipertensión arterial crónica. Los signos de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica ya en fase de dilatación y con datos de disfunción sistólica y diastólica apoyan la cronicidad del cuadro. Tanto la ecografía renal como la TC de abdomen muestran una atrofia renal bilateral con marcada pérdida de la diferenciación corticomedular e hiperecogenicidad cortical, signos de una nefropatía médica crónica. Respecto al fondo de ojo, signos de retinopatía hipertensiva de larga evolución con presencia de exudados duros, apreciándose hemorragias retinianas y exudados algodonosos sugestivos de una agudización de la patología basal.

Dada la clínica, exploración física de la paciente y los resultados de las pruebas, se orienta hacia reagudización de un cuadro de hipertensión arterial crónica asociada a disfunción multiorgánica con desarrollo de una enfermedad renal crónica estadio V instaurada, probablemente como nefroesclerosis hipertensiva.

Al alta al domicilio, la paciente precisa para el adecuado control de la tensión arterial tomar hasta cuatro antihipertensivos orales (ramipril, carvedilol, manidipino y doxazosina). Requiere además seguimiento ambulatorio por el servicio de Nefrología. Se encuentra actualmente en programa de hemodiálisis intermitente y ha completado el estudio para someterse a un trasplante renal. En la actualidad la paciente se encuentra en la lista de espera para trasplante renal.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El término clásico de hipertensión arterial maligna o hipertensión maligna acelerada constituye la forma más grave de hipertensión. Su incidencia ha permanecido estable a lo largo de los últimos años, aunque la mortalidad y pronóstico han mejorado tras la introducción de la terapia antihipertensiva. A pesar de ello, la progresión a enfermedad renal terminal y la asociación con complicaciones cardiovasculares continúa siendo elevada.

El diagnóstico de esta entidad se basa en la asociación de una elevación grave de la presión arterial (>180/110 mmHg) con retinopatía estadio III o IV de Keith y Wagener. Recientemente se ha propuesto que la hipertensión maligna con

retinopatía sea simplemente una de las múltiples presentaciones posibles de la hipertensión aguda con daño multiorgánico. Se ha observado que el grado de afectación de distintos órganos diana como el cerebro, riñones y corazón, es el factor que determinará en gran medida el pronóstico, aún más que el valor de presión arterial en sí mismo. De este modo, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y pronóstico de esta patología, se ha propuesto un nuevo concepto: hipertensión con daño multiórgano (HTA-MOD). Según esta última definición presentada en la Guía Europea del manejo de la hipertensión arterial de 2018, no sería imprescindible la presencia de retinopatía hipertensiva severa, y debe incluirse un mínimo de tres órganos diana afectados (cerebro, riñón, corazón y endotelio o microangiopatía trombótica).

La insuficiencia renal constituye una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. Hasta un 10-35% de éstos requerirán diálisis, como ocurre en el caso, o incluso trasplante renal. Característicamente, los niveles de potasio permanecen normales o bajos debido al hiperaldosteronismo secundario a la activación del eje renina-angiotensina. Será esencial realizar una ecografía doppler renal como examen de screening de primera línea para descartar estenosis de arterias renales como posible etiología del cuadro.

Entre las pruebas complementarias disponibles para la evaluación cardíaca encontramos el electrocardiograma, con datos de hipertrofia ventricular izquierda, la ETT con una función sistólica deprimida y un aumento de la masa del ventrículo izquierdo.

En cuanto a la afectación cerebral secundaria a la hipertensión puede expresarse de múltiples formas, desde hiperintensidades en la sustancia blanca hasta infartos cerebrales y el conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible.

La inclusión de este nuevo concepto de HTA-MOD será fundamental para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular, habitualmente evaluado mediante el sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Figura 2. Adquiere especial relevancia su inclusión en la estratificación del riesgo en pacientes jóvenes y de mediana edad con hipertensión, que habitualmente son clasificados erróneamente como de bajo riesgo al utilizar el sistema SCORE. La afectación de varios órganos los identificaría como pacientes con moderado-alto riesgo de eventos cardiovasculares. De esta manera, se podrá adecuar el abordaje y tratamiento según la gravedad que les corresponde.

La supervivencia de estos pacientes ha mejorado considerablemente con la introducción del tratamiento hipertensivo, además de un diagnóstico cada vez más precoz y la mayor disponibilidad de técnicas como la hemodiálisis y el

trasplante renal. Será fundamental el inicio del tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina lo más precozmente.

El caso clínico que presentamos, marcado por hipertensión maligna con insuficiencia renal asociada, supuso un desafío diagnóstico. En este caso se resalta por un lado la dificultad para diferenciar entre hipertensión primaria y secundaria en situaciones de hipertensión maligna. Por otro lado, subrayamos la importancia de descartar la afectación orgánica ante una situación de hipertensión maligna, pues su presencia implicaría un cambio en la estratificación del riesgo cardiovascular así como en el manejo terapéutico. Como hemos podido ver, es muy importante realizar una evaluación completa del paciente ante una emergencia hipertensiva, y no solo centrarnos en el control tensional. El reconocimiento precoz de disfunción multiorgánica nos permitió dar soporte de forma rápida, aplicando un plan terapéutico agresivo y precoz para mejorar el infausto pronóstico inicial.

La hipertensión MOD se asocia con una mortalidad de hasta el 80% a los dos años sin tratamiento. Como hemos expuesto, una evaluación rápida y global de posibles datos de afectación neurológica, cardíaca, renal o de pequeño vaso, permite adecuar el tratamiento y mejorar en definitiva el pronóstico y supervivencia de estos pacientes. La detección de fracaso multiorgánico puede hacerse de forma relativamente sencilla a pie de cama usando criterios como hipertensión arterial sintomática, insuficiencia renal aguda con hipokalemia, datos de hipertrofia ventricular izquierda en ECG, hemólisis y datos de retinopatía severa en el fondo de ojo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Pressure*. 2013;23⁽¹⁾:3-16.
2. Van den Born B, Koopmans R, Groeneveld J, van Montfrans G. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2006;24(11):2299-2304.
3. Amraoui F, Bos S, Vogt L, van den Born B. Long-term renal outcome in patients with malignant hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Nephrology*. 2012;13⁽¹⁾.
4. Rubin S, Cremer A, Boulestreau R, Rigotherier C, Kuntz S, Gosse P. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *Journal of Hypertension*. 2019;37⁽²⁾:316-324.
5. Januszewicz A, Guzik T, Prejbisz A, Mikołajczyk T, Osmenda G, Januszewicz W. Malignant hypertension: new aspects of an old clinical entity. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2015;126(1-2):86-93.
6. Cremer A, Amraoui F, Lip G, Morales E, Rubin S, Segura J et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *Journal of Human Hypertension*. 2015;30⁽⁸⁾:463-466.

7. Cortés Fernández M, Monteys Montblanch J, Castellanos Lleuger P, Armario P. Hipertensión arterial maligna (HTAM) con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo reversible. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2020;37⁽²⁾:82-85.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953-2041.
9. Van den Born B, Lip G, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018;5⁽¹⁾:37-46.
10. Leishman A. Hypertension: Treated and Untreated; a study of 400 cases. *BMJ*. 1959;1(5134):1361-1368.

CASO CLÍNICO 16

MUJER DE 70 AÑOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE DIFÍCIL CONTROL E HIPERCALCEMIA.**AUTORES:**

(1) Díaz Gómez, L., (2) Hernández García, E., (3) Naranjo Gallego, F., (2) Mañero Rodríguez, C.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico residente 4º año. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (2) Especialista en Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (3) Residente de 3er año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Zaidín Sur. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de una mujer de 70 años sin antecedentes personales de interés que acudió a urgencias por cifras tensionales elevadas de novo así como síndrome constitucional con pérdida de 10 kg en las últimas semanas y disminución del ritmo de diuresis. En la exploración se detectaron cifras tensionales de 180/100 mmHg, auscultación pulmonar normal y edemas con fovea en miembros inferiores. En analítica se objetivó hemoglobina (Hb) 6g/L, creatinina (Cr) 12.3mg/dl, hipercalcemia y acidosis metabólica. En el sedimento de orina: hematuria y proteinuria de 6 g/g (proteína/creatinina). La radiografía de tórax no mostró alteraciones significativas y la ecografía renal fue normal.

La paciente ingresó a cargo de nefrología, con juicio clínico inicial de hipertensión (HTA) secundaria a fallo renal agudo oligúrico. La tríada anemia, fracaso renal agudo e hipercalcemia junto con el síndrome constitucional orientaron hacia una posible disproteinemia.

En el proteinograma se observó pico monoclonal de inmunoglobulina (Ig) G Kappa con elevación de cadenas ligeras (CCLL) kappa. Se realizó una punción- aspiración de médula ósea (PAMO) que confirmó la infiltración masiva de células plasmáticas en médula ósea (MO). Se practicó biopsia renal que puso de manifiesto nefropatía por cilindros. Fue necesaria la realización de 20 sesiones de hemodiálisis (HD) con filtros high cut off (HCO) e inicio de tratamiento quimioterápico con bortezomib y dexametasona.

La evolución posterior fue favorable, recuperando parcialmente función renal y diuresis, con buena respuesta al tratamiento quimioterápico, y tensión arterial controlada con losartán 50mg/24h y manidipino 10mg/24h.

Palabras claves: Hipertensión secundaria, gammapatía monoclonal, síndrome nefrítico.

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales (GM) engloban un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de un clon de linfocitos B o células plasmáticas segregando una inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas), con capacidad para depositarse y producir daño a nivel renal (glomerular, tubular, intersticial o vascular)⁽¹⁾.

La afectación renal es frecuente en el mieloma sintomático (menos en el mieloma quiescente o gammopatía de significado incierto) y el mecanismo patogénico principal de la nefropatía asociada al mieloma es la precipitación intratubular de proteínas monoclonales («nefropatía por cilindros»)^(2,3), produciendo de esta forma un síndrome nefrítico con proteinuria, hematuria, oligoanuria y en consecuencia elevación de la tensión arterial de causa secundaria.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Aparición de novo de elevadas cifras tensionales con difícil control.

Antecedentes personales

Sin antecedentes personales de interés y sin factores de riesgo cardiovasculares. No hábitos tóxicos. No alergias medicamentosas conocidas.

Enfermedad actual

Mujer de 70 años que acude al servicio de urgencias por cifras tensionales elevadas, asociando astenia, síndrome constitucional con pérdida de peso de 10 kg en las últimas semanas y disminución del ritmo de diuresis.

Exploración física

TA 180/100 mmHg, FC 90 lpm, SatO₂ basal 98%. Aceptable estado general, palidez cutáneo-mucosa. Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos sin soplos, murmullo conservado, sin extrarruidos. Abdomen anodino. Edemas con fóvea en miembros inferiores, sin signos de trombosis. No organomegalias, no adenopatías, no lesiones en piel.

Pruebas complementarias:

- Electrocardiograma al ingreso: ritmo sinusal a 81 lpm sin alteraciones en la repolarización, QRS estrecho. No signos de bloqueo. Segmento ST normal.
- Radiografía tórax al ingreso: sin hallazgos reseñables.

- Analítica general: Hb 6 g/l; 7050 mm³ leucocitos y 230.000 mm³ plaquetas, glucosa 79 mg/dL; Urea 235 mg/dL; Cr 12.3 mg/dL (función renal previa normal); Proteínas totales 7.7 mg/dL; Albúmina 3.1 mg/dL; Bilirrubina total 1 mg/dl, GGT 30 U/l; Sodio 136 mEq/l; Potasio 5.30 mEq/l; Cloro 99 mEq/l; Calcio 11 mg/dL; fósforo 7,3 mg/dL; hormona paratiroidea (PTH) 100 pg/mL; hierro 65; índice de saturación de transferrina (IST) 27%. Hormona tiroidea (TSH) 1,2 mUI/L. Autoinmunidad incluyendo ANA, ANCAS, anti PLA2R: negativa. Complemento normal. Serología viral negativa. Inmunoglobulinas (Igs): Ig A 29, Ig G 2496 e IgM < 20.
- Proteinograma e inmunofijación: pico monoclonal IgG-kappa 2.52 g/dL (31.55%). B-2 microglobulina 47.31 mg/L. CLL Kappa 11028 mg/L, CLL lambda 13.05 mg/L y cociente Kappa/lambda 845.
- Orina aislada: hematíes +++, proteínas +++++.
- Orina 24h:
 - >Excreción proteínas 6 gr/24h, con 300 mg/24h de albúmina.
 - >Proteinuria de Bence Jones: positiva tras inmunofijación en orina de 24 horas. Se observa una banda monoclonal cadena ligera Kappa. >Proteinograma orina 24h: proteinuria debida a gammapatía monoclonal con componente M de 152.74 mg/dL.
- Radiografía de cráneo: sin lesiones óseas evidentes.
- Ecografía abdominal: hallazgos ecográficos compatibles con nefropatía médica por aumento de la ecogenicidad del parénquima renal.
- PET- TAC: no se aprecian focos hipermetabólicos sugerentes de afectación tumoral macroscópica de tipo mielomatoso en el momento actual.
- Ecocardiografía: Aurícula normales. Ventrículo izquierdo con dimensiones normales, con FE normal.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Juicio clínico

Hipertensión arterial secundaria a fracaso renal agudo por nefropatía por cilindros.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el caso descrito existía alto índice de sospecha de HTA secundaria⁽⁴⁾ por enfermedad sistémica (disproteinemia): anemia, hipercalcemia, síndrome constitucional, elevación proteínas totales, así como fracaso renal agudo. Este

último a su vez ocasionando hiperpotasemia, acidosis metabólica y oligoanuria con la consiguiente elevación de la tensión arterial.

Como diagnóstico diferencial de la HTA secundaria se estableció:

- Enfermedad renal parenquimatosa: La normalidad de la ecografía abdominal descartó nefropatía de origen obstructivo y al no existir asimetría, atrofia renal o soplo abdominal no sugería afectación renovascular. Tampoco sería factible un origen prerrenal por pérdidas o depleción de volumen ya que la paciente no lo describe en la anamnesis y en la analítica no tenía criterios de prerenalidad. La nefropatía diabética es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) parenquimatosa, que se descartó ante glucemias normales. La normalidad de autoinmunidad y complemento descartaron la posibilidad de una enfermedad autoinmune. La nefrotoxicidad por fármacos tampoco se barajó como posibilidad, ya que la paciente negó su consumo y las pruebas complementarias fueron negativas.
- Otras causas: perfil tiroideo normal, síndrome de apnea del sueño (paciente con índice de masa corporal normal, no roncadora), coartación aórtica (paciente adulta, sin soplos y sin diferencia de tensión arterial entre miembros superiores e inferiores), sin toma reciente de fármacos que pudieran haber elevado la tensión. No se solicitaron metanefrinas en orina ni estudio del cortisol dado que no había sospecha clínica inicial en este caso.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Evolucion

La paciente ingresa en nefrología para control de cifras tensionales con calcioantagonista (manidipino 10mg/24h), beta-bloqueantes (bisoprolol 5mg/12h) orales además de un diurético (furosemida 20mg/8h) intravenoso, optimización del tratamiento médico y medio interno. Se transfunden tres concentrados de hemáties. Tras 24 horas de evolución la paciente continúa en oligoanuria, con fracaso renal agudo, hiperpotasemia y acidosis metabólica por lo que se colocó catéter femoral derecho y se inició diálisis con filtros high cut off (HD- HCO) para facilitar la eliminación del exceso de cadenas ligeras de la sangre. Conjuntamente se inició tratamiento quimioterápico con bortezomib y dexametasona por parte de hematología, según su pauta. Las imágenes del PET-TAC no mostraron lesiones osteolíticas mielomatosas.

Por nuestra parte se realizó biopsia renal percutánea con el objetivo de cuantificar la afectación renal y la filiación histológica quedando como diagnóstico final una nefropatía por cilindros (comúnmente conocido como riñón de mieloma) y obstrucción de los túbulos renales por cadena ligera kappa.

La paciente ha necesitado un total de 20 sesiones de HD-HCO con recuperación parcial de la función renal. Actualmente, presenta filtrado glomerular de 30 ml/min, cifras de Hb en torno a 10-11 mg/dl con hierro intravenoso (un vial semanal) y estimulantes de la eritropoyesis (aranesp 40 mcg semanal) y tensión arterial controlada con losartán 50mg/24h y manidipino 10mg/24h. Con respecto al tratamiento quimioterápico se encuentra finalizando el 2º ciclo, con vistas futuras a someterse a trasplante de MO.

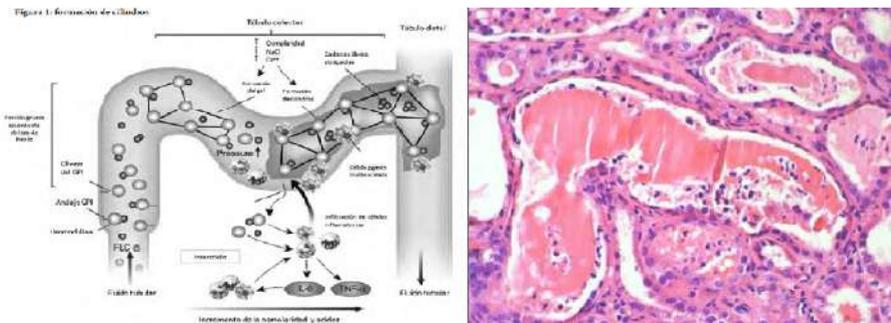
DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La primera causa de HTA es la esencial o primaria, correspondiendo aproximadamente al 90% de los casos. Solo el 10% son por una causa secundaria y por lo general de origen renal⁽⁴⁾. Es muy importante señalar que la insuficiencia renal y la proteinuria ya son factores independientes de riesgo cardiovascular. Se sospechará hipertensión arterial secundaria en los siguientes casos^(4,5):

- Elevación brusca de la presión arterial en pacientes jóvenes menores de 30 años.
- En mayores de 60 años con HTA resistente al tratamiento y ausencia de antecedentes familiares.

En la paciente descrita, la causa de hipertensión arterial fue secundaria a un MM y por consiguiente a la afectación renal. A continuación se hará una breve referencia a esta enfermedad.

Figura 1



Las células plasmáticas normales producen Igs, que constan de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. En el caso del MM, las células plasmáticas neoplásicas producen un único tipo de cadena pesada y/o ligera. Este exceso interfiere en el normal funcionamiento de los riñones al formarse cilindros que obstruyen el túbulo renal, compuestos por fragmentos celulares, CCLL y proteína de Tamm-Horsfall (Figura 1). Además de depositarse en el túbulo, pueden hacerlo en glomérulo e intersticio⁽³⁾.

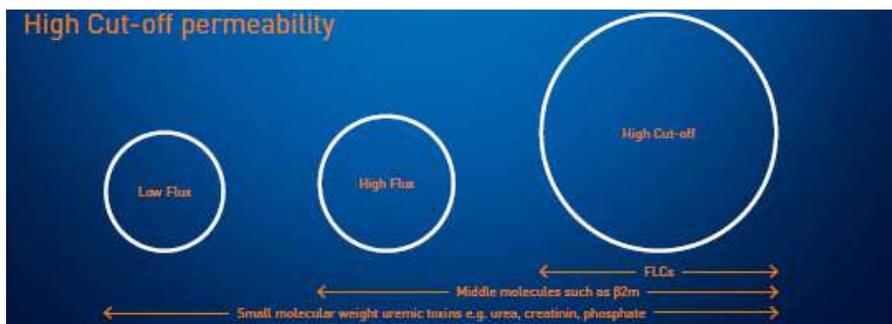
El MM está estrechamente relacionado con un alto riesgo cardiovascular^(6,7):

1. Alta probabilidad de desarrollo de ERC. El deterioro de función renal, la proteinuria y la elevación de tensión arterial secundaria, son importantes factores de riesgo cardiovasculares.
2. Hipercalcemia y alargamiento del segmento QT.
3. Síndrome de hiperviscosidad (accidentes cerebrovasculares).
4. Anemia
5. Edad avanzada.
6. El uso de agentes quimioterápicos en el tratamiento aumentan el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, por aumento de la incidencia de HTA, trombosis venosa profunda, arritmias cardíacas y en una menor proporción, cardiotoxicidad directa.

La evaluación de un paciente con alta sospecha de GM es fundamental para iniciar de forma precoz tratamiento adecuado, debiendo realizar estudio en sangre con bioquímica (función renal, calcio, proteínas totales), hemograma (cifras hemoglobina) y proteinograma e inmunofijación además de estudio de orina (proteinuria y hematuria) y lesiones óseas mediante pruebas de imagen. La confirmación se obtiene con la realización de PAMO (infiltración de células plasmáticas >10% en MO) y/o realización de biopsia renal para estudio histológico⁽¹⁾.

En el tratamiento del MM, además de las medidas generales y el tratamiento quimioterápico, podemos realizar HD usando filtros especiales para eliminar CCLL de forma mecánica (*Figura 2*), si estas tienen niveles en sangre > 500 mg/dl, evitando así su depósito a nivel renal y favoreciendo a una recuperación más rápida⁽⁸⁾.

Figura 2



BIBLIOGRAFÍA

1. *International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003; 121:749–57.*
2. *Sethi S, Rajkumar SV, D Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin associated Renal Diseases. J Am Soc Nephrol. 2018; 29⁽⁷⁾:1810-23.*
3. *Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. Nefrología. 2017; 37: 465-477.*
4. *Rafael Santamaría et al. Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse. Nefroplus. 2015; 7⁽¹⁾:11-2.*
5. *T. Gijón-Conde et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertensión y Riesgo Vascular 2018; 35⁽³⁾:119-129.*
6. *Rajkumar V, Kyle A R. Connor F R. Multiple myeloma: Overview of management. Uptodate Jan 2020.*
7. *Plummer C., Driessen C., Szabo Z. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. Blood Cancer. 2019, 26;9⁽³⁾:26.*
8. *Wennekers AB., Martín-Azara MP, Dourdil-Sahun V, Bergasa-Liberal B, Ruiz-Laiglesia JE, Vernet-Perna P, Alvarez-Lipe R. Trece tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a mieloma múltiple con filtros de high cut off. Nefrología. 2016, 36:418-426.*

CASO CLÍNICO 17

UN CASO POCO COMÚN DE EMERGENCIA HIPERTENSIVA**AUTORES:**

(1) Guerrero Martínez, F., (2) Lobato Cano, R., (3) Jaén Águila, F., (3) Roa Chamorro, R., (3) González Bustos, P., (3) Mediavilla García, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Interno Residente de Medicina Interna. H.U Virgen de las Nieves. Granada, (2) Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de un varón de 31 años que acude a urgencias por emergencia hipertensiva, junto con un fracaso renal establecido y sedimento urinario patológico. El diagnóstico se orientó como síndrome nefrítico debido a glomerulopatía primaria o secundaria, por lo que se realizó de forma precoz una biopsia renal. En el estudio histopatológico se objetivaron lesiones crónicas graves glomerulares y túbulointersticiales con depósitos predominantes de IgA. La Nefropatía por IgA, también conocida como enfermedad de Berger, se trata de una enfermedad heterogénea tanto desde el punto de vista clínico como histológico, caracterizada por la presencia de depósitos mesangiales de IgA. La clínica de presentación es extremadamente variable, pudiendo manifestarse desde microhematuria aislada hasta un deterioro agudo de la función renal por una glomerulonefritis extracapilar superpuesta. Inicialmente se la consideraba una entidad de buen pronóstico pero con el paso del tiempo se ha visto que un porcentaje no desdeñable de casos evolucionaban a la insuficiencia renal crónica. En nuestro caso, aunque es muy poco frecuente, la enfermedad actuó en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, encontrando en el diagnóstico lesiones crónicas, lo que hizo imposible tratamiento médico inmunomodulador y precisando terapia renal sustitutiva a la espera de trasplante renal.

Palabras claves: Emergencia Hipertensiva. Fracaso renal agudo. Nefropatía IgA. Enfermedad de Berger.

INTRODUCCIÓN

La emergencia hipertensiva se define por la presencia de cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) elevadas, por encima de 180 y 110 a 120 mmHg respectivamente, con lesión de órgano diana, donde se incluye afectación del cerebro, retina, corazón, vasos grandes, riñones y anemia microangiopática. Es importante en un principio detectar si hay afectación a dichos niveles

y realizar una pronta terapia y control de las cifras de presión arterial con fármacos antihipertensivos intravenosos. En un segundo momento es importante determinar qué factores han sido los implicados en el aumento de la presión arterial. El factor más frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo, existiendo múltiples causas que se expondrán más detenidamente en el apartado de diagnóstico diferencial.

En nuestro caso se objetivó además un fracaso renal y un sedimento patológico, en esta situación se debe realizar una biopsia renal precoz y ser agresivos en el inicio de tratamiento médico, tanto antihipertensivo como de la etiopatogenia sospechada, ya que estas medidas pueden evitar la lesión permanente y ulterior desarrollo de enfermedad renal crónica establecida.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 31 años, sin antecedentes personales de interés, que acude al servicio de urgencias por cuadro de 3 semanas de evolución consistente en malestar general, cefalea holocraneal sin datos de alarma, rachas de palpitaciones con medianos esfuerzos, tos seca y algún vómito de carácter bilio-alimentario. Durante todo este tiempo asocia hiporexia sin pérdida de peso cuantificada, distermia ni sudoración nocturna. En la anamnesis dirigida el paciente niega, alteraciones de la visión, dolor torácico o sintomatología cardinal de insuficiencia cardíaca, disnea, dolor abdominal o alteración del hábito intestinal, síndrome miccional, cambios en la orina, artalgias o artritis, alteraciones cutáneas ni episodios de rubefacción. Como dato de interés el paciente refería al inicio del cuadro haber presentado cuadro catarral, consistente en rinitis y tos con expectoración blanquecina que se autolimitó en los primeros días. No presentaba antecedentes familiares de interés.

En la exploración física destacaba: Presión Arterial 200/100mmHg, 197/101 en el brazo izquierdo y similares a estas en los miembros inferiores, frecuencia cardíaca 95 lpm, frecuencia respiratoria 20rpm y diuresis de 100cc/h. Presentaba aceptable estado general, bien hidratado, perfundido y normocolorado. No mostraba focalidad en la exploración neurológica. En la auscultación cardiopulmonar presentaba tonos rítmicos con soplo sistólico II/VI en foco aórtico con murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos. La exploración abdominal y de miembros resultó también normal, con pulsos pedios y radiales simétricos y sin soplo abdominal ni femoral.

De las pruebas complementarias que se solicitaron en urgencias destacaba Urea 133 mg/dL, Creatinina 5.2 mg/dL, Bilirrubina total 0.5 mg/dL, LDH 236 mg/dL, Sodio 135 mg/dL, Potasio 5.3 mg/dL, Troponina Ultrasensible 10.8 mg/dL, Hemoglobina 9.8 mg/dL, VCM resto de series del hemograma sin alteraciones

y en el frotis de sangre periférica presentaba 0.5% de esquistocitos. En el sistémico de orina el paciente presentaba microhematuria con 160 hematias/uL, proteínas 500 mg/dL, creatinina 126 mg/dL y FENa 1.47%. Tanto la radiografía de torax como el electrocardiograma resultaron sin alteraciones. No se realizó funduscopia. En urgencias se comenzó tratamiento con antagonistas del calcio y tras estabilización y control de la Presión Arterial se ingresó al paciente con el Juicio Clínico de Emergencia Hipertensiva y Síndrome Nefrítico a estudio.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por la presencia emergencia hipertensiva, anemia normocítica y deterioro de la función renal con microhematuria y proteinuria en rango no nefrótico, el cuadro clínico se orientó como síndrome nefrítico a descartar glomerulonefritis (GN). En el diagnóstico diferencial se plantearon las siguientes entidades (*Tabla 1*).

Tabla 1

Enfermedades infecciosas	Pielonefritis aguda, crónica y xantogranulomatosa Tuberculosis renal Embolismos sépticos renales por endocarditis aguda/subaguda Inmunomedidas por GN post-estreptocócica, GN post-infecciosas IgA dominante
Enfermedades inflamatorias y autoinmunes	Nefropatía de cambios mínimos GN focal y segmentaria GN membranosa GN por depósito de C3 Lupus eritematoso sistémico Nefropatía IgA Artritis reumatoide, Enfermedad mixta del tejido conectivo Granulomatosis con poliangeítis y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis Enfermedad relacionada con la IgG4 Crioglobulinemia mixta Sarcoidosis
Neoplasias	Linfomas y leucemias Mieloma múltiple, enfermedad de Wáldenstrom, amiloidosis Tumores de órgano sólido: pulmón, mama
Origen renovascular	Tromboembolia de arterias renales, trombosis de venas renales y nefroangioesclerosis HTA maligna Microangiopatía trombótica: síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica
Iatrogenia/tóxicos	IECA, ARA2 Betalactámicos Glucocorticoides AINE Contrastes yodados
Miscelánea	DM 2, obesidad, hipotiroidismo

Enfermedades Autoinmunes e inflamatorias

Una causa importante en nuestro caso es la inflamatoria, esta puede ser, por un lado, primaria si la afectación se restringe predominantemente al riñón, como la nefropatía de cambios mínimos, GN focal y segmentaria, GN membranosa y otras lesiones glomerulares, como la GN por depósito de complemento C3. Éstas suelen ir acompañadas de síndrome nefrótico, por lo que son menos probables. Por otro lado están las causas secundarias en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica con afectación multiorgánica. El lupus eritematoso sistémico es una entidad que puede provocar varios tipos de afectación renal y, aunque no presenta los datos clínicos típicos como rash cutáneo ni aftas orales, la afectación histológica renal compatible con marcador positivo de autoinmunidad ANA o Ac-ADN nativo/doble cadena forman parte los criterios clasificatorios SLICC/EULAR 2012. La artritis reumatoide y la enfermedad mixta del tejido conectivo pueden tener afectación renal, pero la ausencia de artralgiás o artritis, fenómenos de Raynaud y otros síntomas de la esfera autoinmune hace poco probable su diagnóstico. La sarcoidosis, teniendo en cuenta la afectación pulmonar previa, es poco probable ya que no se describen adenopatías mediastínicas en las pruebas de imagen realizadas, estando éstas presentes en hasta un 90%. El síndrome de Goodpasture, la vasculitis con presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), como la granulomatosis con poliangeítis o granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y la enfermedad renal relacionada con la IgG4, pueden producir síndrome reno-pulmonar, por lo que son entidades que encajan en nuestro diagnóstico diferencial. Otras entidades, como la crioglobulinemia mixta y la púrpura de Schölein-Henöch, suelen ir acompañadas de afectación cutánea, por lo que parecen menos probables.

Enfermedades Infecciosas

En nuestro caso tienen mayor peso las enfermedades por mecanismos inmunomediados tras infección aguda o por infecciones crónicas, bajo el nombre de GN post-infecciosas, estas son: GN post-estreptocócica por streptococcus pyogenes, tras faringitis, neumonía o infección de piel y partes blandas. Con una latencia de 1 a 4 semanas desde el inicio de la infección y típica en la infancia; nefropatía IgA, concomitante a infección viral de vía aérea superior, en nuestro caso el paciente presentaba el antecedente descrito; GN post-endocarditis y GN post-infecciosa IgA dominante, debido a infecciones persistentes, siendo la etiología más frecuente el staphylococcus aureus, pudiendo ser esta última un caso factible por el antecedente de neumonía que no respondía a tratamiento habitual.

Las enfermedades de origen infeccioso que pueden provocar alteración de la función renal mediadas por lesión directa del aparato renoureteral, como pielonefritis aguda o crónica bilateral, xantogranulomatosa o tuberculosis renal;

poco probables ante la ausencia de fiebre, síntomas constitucionales o síndrome miccional. Los embolismos sépticos con infartos renales asociados, son una etiología a tener en cuenta, produciéndose en contexto de una endocarditis aguda o subaguda subyacente. La ausencia de soplos cardíacos y de marcadores de infección hacen poco probable estos diagnósticos.

Aunque más habituales que cursen con síndrome nefrótico, debemos tener en cuenta las infecciones crónicas por VHB, VHC, VIH y sífilis.

Neoplasias

Aquí tenemos principalmente la enfermedad glomerular secundaria a neoplasias de órgano sólido, neoplasias hematológicas como linfomas, paraproteinemias y amiloidosis; aunque estas suelen cursar también con síndrome nefrótico, por lo que por esto y la ausencia de síndrome constitucional o síntomas B hacen poco probable este grupo de enfermedades.

Iatrogenia o tóxicos

Los IECAs o ARAII, en el contexto de estenosis arterial renal bilateral o unilateral en monorrenos y empleo de diuréticos de forma concomitante, producen fracaso renal agudo por el bloqueo de los mecanismos de autorregulación hemodinámica intrarrenal. Fármacos como los AINEs pueden provocar nefropatía por alteración del flujo renal o por nefritis tubulointersticial (NTIA) y, antibióticos, como los betalactámicos, empleados en el proceso neumónico previo, pueden producir también NTIA, reversibles tras el cese de los mismos. El empleo de glucocorticoides y el uso de contrastes yodados son otras causas que no tienen transcendencia en nuestro caso.

Renovascular

La tromboembolia de las arterias renales, sobre todo si produce infarto renal crónico, cursa con fracaso renal progresivo y alteración del sedimento urinario con microhematuria y proteinuria en rango no nefrótico; la trombosis de las venas renales puede aparecer en el contexto de síndrome nefrótico y la nefropatía isquémica, asociadas a arteriosclerosis principalmente, puede producir estenosis bilateral de las arterias renales, siendo una entidad a tener en cuenta en la HTA resistente. La nefroangioesclerosis produce isquemia renal debido a la reducción del calibre arteriolar del parenquima renal, la forma benigna se produce en contexto de HTA de larga data, con poca expresión en el sedimento urinario y aumento moderado de las cifras de creatinina, en ausencia de patología renal primaria. La forma maligna cursa con insuficiencia renal rápidamente progresiva, microhematuria, leucocitaria y proteinuria, a veces en rango nefrótico y anemia hemolítica, siendo frecuente la afectación retiniana y que curse con clínica de encefalopatía. La microangiopatía trombótica en adultos, por síndrome he-

molítico urémico atípico principalmente, se manifiesta como insuficiencia renal aguda, alteración florida del sedimento urinario y es característica la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

Otras causas, como la nefropatía diabética se descarta por la normalidad de las cifras de glucemia y la nefropatía asociada a obesidad, que puede producir insuficiencia renal crónica y proteinuria de forma insidiosa, se suele producir al asociarse a otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, HTA mal controlada de larga data o diabetes. El fracaso renal rápidamente progresivo y el IMC actual del paciente no apoyan este diagnóstico.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Durante su estancia se realizaron varias pruebas complementarias a fin de encontrar la etiología del cuadro en la que se incluye un análisis de orina de 24h que se observaba hematuria y proteinuria de hasta 7g, un proteinograma e inmunoglobulinas en la que solo destacaba una mínima elevación de IgE; estudio de complemento, cadenas ligeras y estudio de autoinmunidad incluyendo ANAs, ENas y ANCA que resultaron normales, así como también las serologías para VIH, VHB, VHC y Herpes-virus. Se solicitó un estudio de fondo de ojo que fue normal, una Ecografía Abdominal que mostraba hallazgos sugerentes de nefropatía médica con un estudio Doppler renal que no mostraba alteraciones. La ecocardiografía transtorácica mostraba un ventrículo con diámetros normales y grosor en el límite superior con un patrón sistólico sin otras alteraciones. Finalmente se realizó Biopsia Renal con un estudio anatomopatológico que mostraba lesiones crónicas graves glomerulares y túbulointersticiales con depósitos predominantes de IgA en el estudio de inmunofluorescencia.

El paciente durante el ingreso permaneció asintomático y estable, se consiguió control de la Presión Arterial con Manidipino 10mg cada 12 horas, Atenolol 100 mg un comprimido al día, Doxazosina 4mg cada 8 horas y Losartán 100mg cada 24h. En cuanto al deterioro de la función renal, la hematuria y la proteinuria; dado el carácter crónico de las lesiones objetivados en la muestra renal, se decidió no instaurar tratamiento inmunomodulador y se derivó al paciente para consultas externas de enfermedad renal crónica avanzada y estudio para trasplante renal.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La nefropatía por IgA o enfermedad de Berger es la causa más frecuente de glomerulonefritis primaria en la mayoría de los países del mundo. Suele presentarse en la segunda y tercera década de la vida y es más frecuente en varones. Suele cursar como una forma primaria, asociada o no a manifestaciones sistémicas, en cuyo caso toma el nombre de Púrpura de Schölein-Henoch; aunque también existen formas secundarias asociadas a hepatopatías crónicas, enfermedad celíaca,

infección por VIH, poliangeítis granulomatosa y psoriasis. En cuanto a la clínica, la enfermedad puede presentarse de varias formas, la más frecuente es en forma de hematuria aislada, precedido normalmente de una infección de vías respiratorias altas. No obstante también puede presentarse como hematuria asociada a proteinuria en rango no nefrótico, síndrome nefrótico y solo en un 5% de los casos, como es el nuestro, como un síndrome nefrítico por una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Inicialmente se consideraba una enfermedad de buen pronóstico, pero con el paso del tiempo se ha constatado que hasta un 20 al 30% de los pacientes evolucionaban a la insuficiencia renal crónica terminal en 20 años de evolución de la enfermedad y que otro 20% mostraba una pérdida significativa de la función renal. El diagnóstico se hace principalmente mediante biopsia renal, donde se evidencian los depósitos mesangiales de IgA. Existen escalas que estratifican las lesiones histopatológicas según la severidad, permitiendo así ayudar a establecer un pronóstico y la actitud terapéutica a seguir; estas son principalmente la Escala de Lee de 2005 y la Escala de Oxford de 2009.

La indicación del tratamiento debe basarse en la forma de presentación y el grado de lesión en el estudio histopatológico. De esta forma, en los pacientes que presentan hematuria aislada, no precisan de tratamiento específico, solo se recomienda seguimiento cada 6 o 12 meses. Aquellos que presentan proteinuria de menos de 1 gramo al día, sin deterioro de la función renal y con leves alteraciones histopatológicas se recomienda tratamiento no inmunomodulador con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) en monoterapia e incluso en combinación. También hay estudios que revelan el beneficio de asociar ácidos grasos omega 3. Finalmente para los pacientes que presentan proteinuria de más de 1 gramo al día a pesar de tratamiento a dosis plenas con antiproteinúricos, aquellos que presentan un empeoramiento significativo de la función renal o en los que se objetivan un grado alto de lesiones en el estudio histopatológico, se recomienda tratamiento con corticoides e incluso tratamiento combinado con otros inmunosupresores como Azatioprina, Micofenolato, Ciclofosfamida e Inhibidores de la Calcineurina. Finalmente en los casos que acaban en trasplante renal, se debe de realizar seguimiento estrecho puesto que la recurrencia de la nefropatía por IgA es frecuente (hasta un 33%) aunque en la mayoría de casos suele ser asintomática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension* 2018; 36; 10; 1953-2041
2. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347:738.
3. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2088.
4. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med* 2019; 381:1843-1852

CASO CLÍNICO 18

VARÓN DE 52 AÑOS CON DOLOR DORSAL REFRACTARIO**AUTORES:**

(1) Márquez López, L., (2) Ortega Reina, M., (3) Alfaro Lara, V., (4) Rodríguez Sánchez, S., (5) Orti Cuerva, F., (6) ROMERO LLUCH, A.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR 4º año. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla., (2) Residente de 3er año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (4) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (5) Residente de 1er año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (6) Especialista en Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Varón de 52 años, fumador, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial de 20 años de evolución, mal controlada con 3 fármacos y enfermedad vascular establecida (cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica). Consulta por dorsalgia y síndrome constitucional de cuatro meses de evolución, objetivándose en TAC de columna lesión osteolítica en 5ª vértebra dorsal con importante componente de partes blandas, que invade completamente el canal medular, de aspecto metastásico; y en TAC de abdomen una masa adrenal izquierda de 8 cm de diámetro máximo, de aspecto heterogéneo y sugestiva de malignidad. Se realiza una resonancia de columna que confirma los mismos hallazgos y una gammagrafía ósea que resulta negativa. Durante su ingreso para estudio presenta crisis hipertensivas de difícil control que requieren múltiples ajustes de tratamiento. Se solicita estudio hormonal que arroja el diagnóstico definitivo, y se procede finalmente a tratamiento quirúrgico.

Palabras claves: Hipertensión arterial secundaria, feocromocitoma, metástasis.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las causas de morbimortalidad prevenibles más importantes, y su manejo una de las intervenciones más frecuentes en la práctica clínica. Actualmente es el factor de riesgo que más contribuye en la mortalidad cardiovascular⁽¹⁾.

La prevalencia de HTA oscila entre el 20-40%, aumentando con la edad. En el 90-95% no se detecta una etiología concreta, considerándose HTA esencial, donde la edad, factores genéticos y factores ambientales juegan un papel importante. Sin embargo, en un 5-10% se detecta una causa potencialmente

corregible, considerándose HTA secundaria⁽²⁻³⁾. Radica aquí la importancia de conocer dichas etiologías y tenerlas en cuenta a la hora de enfrentarnos a un paciente con hipertensión arterial de difícil control.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: Varón de 52 años que consulta en urgencias por dorsalgia de cuatro meses de evolución.

Antecedentes familiares: no refiere.

Antecedentes personales: Fumador de hasta 40 cigarrillos/día desde los 17 años. HTA diagnosticada a los 32 años, mal controlada con 3 fármacos. Diabetes Mellitus tipo 2 desde los 47 años, en tratamiento con insulina. Claudicación intermitente grado IIB. SCACEST Killip I inferolateral, revascularizado con stent en arteria coronaria derecha a los 50 años. SCASEST por reestenosis suboclusiva intrastent, tratado con angioplastia simple con balón a los 51 años.

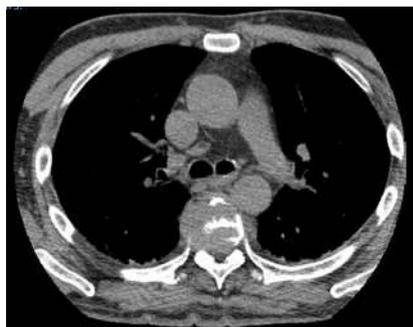
Tratamiento habitual: AAS, clopidogrel, omeprazol, olmesartán/amlodipino/HCTZ, bisoprolol, atorvastatina, insulina.

Enfermedad actual: Consulta en el servicio de urgencias por dorsalgia mecánica de cuatro meses de evolución con agudización en la última semana, asociando síndrome constitucional.

A la exploración, destaca TA 160/72 mmHg y dolor mecánico dorsal a nivel infraescapular, siendo el resto anodino.

Se realiza radiografía y TAC de columna vertebral en el que se objetiva lesión osteolítica (4,2 x 4,5 cm) que afecta a D5 con importante componente de partes blandas, invadiendo completamente el canal medular, sugestiva de lesión metastásica, y posible LOE a nivel adrenal, a descartar tumor primario vs metástasis (*Imágenes 1 y 2*).

Imagen 1 y 2



Se decide ingreso en planta de Neurocirugía para completar estudio y tratamiento y se realiza interconsulta a Medicina Interna.

Pruebas complementarias:

- ECG: ritmo sinusal a 70 spm.

- Analítica: troponinas normales, PCR 13 mg/l.

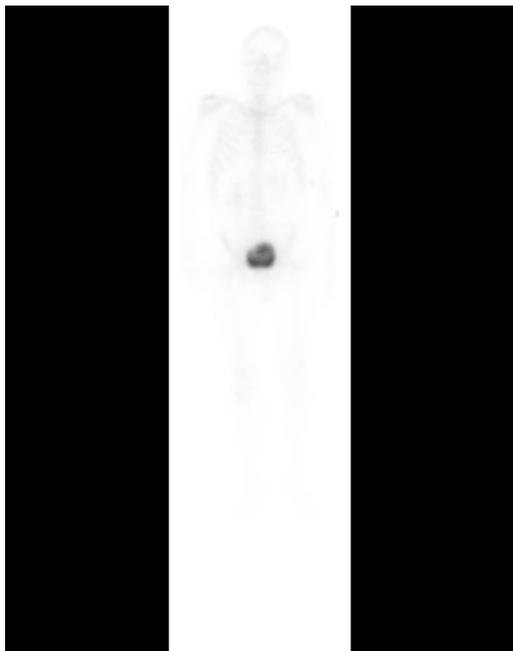
- RMN columna: Aplastamiento del cuerpo vertebral D5 por lesión lítica, que infiltra parte de la lámina y la base de la apófisis transversa; compatible con metástasis. Condiciona abombamiento del muro posterior con ocupación parcial del canal y desplazamiento posterior y lateral izquierdo del cordón medular, sin signos de mielopatía. No otras imágenes que sugieran metástasis óseas (*Imagen 3*).

Imagen 3



- Gammagrafía ósea: No se evidencian signos de afectación metastásica (*Imagen 4*).

Imagen 4



JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hipertensión arterial refractaria con sospecha de causa secundaria subyacente (*Tabla 1*).

Tabla 1

Enfermedad	Manifestaciones sugestivas
Enfermedad renovascular	Elevación aguda de creatinina sérica de al menos el 30% tras la administración de IECA.
	Hipertensión moderada a severa en un paciente con aterosclerosis difusa, un riñón pequeño unilateral o asimetría en el tamaño renal de más de 1,5 cm que no se puede explicar por otro motivo.
	Hipertensión moderada a severa en pacientes con episodios recurrentes de edema pulmonar repentino.
	Inicio de la hipertensión en estadio II después de los 55 años.
	Soplo abdominal sistólico o diastólico

Enfermedad	Manifestaciones sugestivas
Enfermedad renal primaria	Concentración creatinina sérica elevada
	Alteración elemental de orina
	Masa abdominal, palidez mucocutánea
Fármacos (Anticonceptivos orales, inhibidores de calcineurina, antidepresivos, cocaína, anfetaminas)	Elevación de la tensión arterial en relación con su uso. Temblor fino, taquicardia, sudoración, dolor abdominal agudo.
Feocromocitoma/ Paraganglioma	Elevación paroxística de la tensión arterial
	Cefaleas, palpitaciones y sudoración
	Estigmas de neurofibromatosis, hipotensión ortostática.
	Diagnóstico: Metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas o metanefrinas en plasma bajo condiciones estándar (posición supina con catéter permanente iv). TC y/o RM abdominal/pelvis. Gammagrafía con $^{123}\text{MIGB}$.
Hiperaldosteronismo primario	Hipopotasemia inexplicable con pérdida urinaria de potasio.
	Concentración de aldosterona plasmática >15ng/dl y niveles bajos de actividad plasmática de renina.
	Arritmias, especialmente fibrilación auricular
Síndrome de Cushing	Facies cushingoide, obesidad central, debilidad muscular proximal y equimosis.
	Puede tener un historial de uso de glucocorticoides.
	Diagnóstico: Ritmo de cortisol. Cortisol libre en orina de 24 horas. Cortisol en saliva. Test de Nuggent: test de supresión dando 1 mg de dexametasona a las 23 horas y midiendo el cortisol por la mañana del día siguiente. TC suprarrenal. RMN hipófisis.
Síndrome de apnea obstructiva	Común en pacientes con hipertensión resistente, particularmente si tiene sobrepeso u obesidad.
	Episodios de apnea o ronquidos
	Somnolencia diurna, fatiga y confusión matutina.
	MAPA con patrón non-dipper
Coartación de aorta	Paciente joven con HTA
	Hipertensión arterial en miembros superiores y PA normal o baja en miembros inferiores.
	Debilidad de pulsos femorales, soplo interescapular continuo.

Enfermedad	Manifestaciones sugestivas
Hipotiroidismo	Piel seca, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso.
	Hormona tiroestimulante sérica elevada
Hipertiroidismo	Piel húmeda, intolerancia al calor, diarrea, pérdida de peso, nerviosismo, temblor.
	Hormona tiroestimulante sérica baja
Hiperparatiroidismo primario	Calcio sérico elevado, fósforo bajo y PTH elevada
Acromegalia	Cefalea, alteraciones visuales, diabetes
	Prognatismo, prominencia frontal, crecimiento de partes acras.

Causas HTA secundaria.

- Síndrome constitucional en probable relación con lesión ocupante de espacio (LOE) adrenal izquierda de 8 cm con características de malignidad.
- LOE en 5ª vértebra dorsal posiblemente metastásica.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Una vez en planta, destacan episodios de dolor torácico repetidos y cifras tensionales persistentemente elevadas a pesar de ajuste de tratamiento (incremento progresivo de dosis y número de fármacos), alrededor de TAS 180 mmHg, con crisis de PA >220/90 mmHg.

Reinterrogando al paciente, refiere episodios de sudoración, piloerección, intolerancia al calor, cefaleas ocasionales, palpitaciones y estreñimiento en los últimos meses.

Tras resultados de estudios radiológicos, se completa el estudio con catecolaminas y metanefrinas en orina de 24h con los siguientes resultados:

- Ácido vanil mandélico 320 nmol/mgCr [0-45.2]
- Ácido homovanílico 52 nmol/mgCr [0-56.5]
- Metanefrinas 6 nmol/mgCr [0-0.9]
- Normetanefrinas 90 nmol/mgCr [0-2.0]
- 5-OH-Indol acético 44 nmol/mgCr [0-34]
- 3-Metoxitiramina 23.8 nmol/mgCr [0-1.72]

El estudio para descartar hipercortisolismo no fue valorable.

A raíz de dichos resultados, se alcanzan los diagnósticos definitivos de:

- Feocromocitoma izquierdo maligno M1 (metástasis ósea en D5).
- Hipertensión arterial refractaria secundaria al mismo.

Se indicó tratamiento quirúrgico, iniciándose previamente tratamiento con fenoxibenzamina para conseguir alfa-bloqueo farmacológico adecuado y se realizó estudio de extensión con gammagrafía con MIGB-I123 (metayodobencil guanidina) que resultó negativo. Posteriormente se introdujo tratamiento betabloqueante.

Se realizó suprarrenalectomía unilateral izquierda y en un segundo tiempo exéresis de D5 con artrodesis dorsal. Los resultados de anatomía patológica de ambas piezas confirmaron el diagnóstico de feocromocitoma maligno de 8x6.5x4cm. Se descartó lesión en la corteza suprarrenal.

Actualmente el paciente continúa seguimiento en consultas de Endocrinología y Oncología Médica y además de la gammagrafía con MIGB-I123, se realizó un octreoscan que también fue negativo. Dado que los feocromocitomas y paragangliomas con elevada frecuencia tienen un origen genético, especialmente si son metastásicos, se solicitó estudio genético que resultó negativo. Actualmente, el paciente se encuentra con buen control de la tensión arterial, con TAS en torno a 110-120 mmHg con 3 fármacos y ha realizado tratamiento con quimioterapia y posteriormente con sunitinib.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

En un 5-10% de pacientes adultos con HTA se puede identificar una causa específica subyacente⁽²⁾. El diagnóstico y tratamiento adecuado permite que puedan curarse o al menos mejorar el control de la presión arterial (PA) y reducir la probabilidad de padecer un evento cardiovascular. Se aconseja la búsqueda de formas secundarias de HTA fundamentalmente en pacientes <30 o >60 años que debutan con cifras muy elevadas de PA (grado 2 o 3), en casos de HTA desde la infancia, de un empeoramiento repentino, una mala respuesta al tratamiento farmacológico (HTA refractaria) y/o un daño orgánico desproporcionado, además de indicios en exploración física o pruebas complementarias básicas que puedan orientar a causas concretas.

Entre las principales etiologías de HTA secundaria se encuentran las de origen renal, siendo la HTA renovascular la más prevalente (5-34%), seguida de la enfermedad renal parenquimatosa; y las de origen endocrinológico, como el hiperaldosteronismo primario (8-20%), el hipercortisolismo (<0,1%), feocromocitomas y paragangliomas (0,1-0,6%) o patología de las glándulas tiroideas y paratiroides⁽²⁾.

Concepto y epidemiología:

El feocromocitoma (FEO) es un tumor neuroendocrino productor de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina > dopamina) procedente de las células cromafines del Sistema Nervioso Simpático que deriva de la médula adrenal. Se denominan paragangliomas (PGL) cuando derivan del tejido cromafin de localización extraadrenal (10-15%)⁽⁴⁾.

Son tumores raros, con una incidencia de 1-2 casos por 100.000 habitantes/año constituyendo un 0,1-0,6% de las causas de HTA secundaria⁽²⁾.

Es más común en la edad adulta (cuarta o quinta décadas), sin diferencias en cuanto al género. La regla del 10 (el 10% son extraadrenales; el 10% en niños; el 10% son múltiples o bilaterales; el 10% recidiva tras la cirugía; el 10% son malignos; el 10% son familiares; el 10% son descubiertos como incidentalomas adrenales) ha quedado desfasada. Estudios recientes han demostrado que hasta un 40% son familiares⁽⁵⁾ (mutación responsable en línea germinal). También se ha descrito la presencia de feocromocitoma hasta en un 57% de pacientes con incidentaloma adrenal⁽⁶⁻⁷⁾.

Clínica:

La tríada clínica clásica consiste en cefalea (80%), palpitaciones (64%) y diaforesis (57%). Esta tríada en un paciente con HTA tiene una sensibilidad para el diagnóstico del 90,9% y una especificidad del 93,8%⁽⁸⁾. Existen otros síntomas menos frecuentes como hiperglucemia en ayunas, pérdida de peso, ansiedad y nerviosismo, temblores, hipotensión, debilidad, cansancio, miocardiopatía dilatada/miocarditis inducida por catecolaminas con insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo.

Crisis hipertensivas o arritmias se pueden desencadenar de forma espontánea, por compresión mecánica del tumor o administración de fármacos. Se producen por el efecto de las catecolaminas sobre el corazón y el sistema de conducción⁽⁴⁾.

Diagnóstico:

Se debe sospechar un FEO/PGL en las siguientes situaciones: historia familiar, síndrome genético que predisponga, HTA en paciente joven o resistente al tratamiento, crisis adrenérgicas, incidentaloma adrenal radiológicamente compatible y respuesta presora durante la inducción de la anestesia⁽⁸⁾.

Diagnóstico Bioquímico:

El cribado se realiza con la determinación de metanefrinas (MN) fraccionadas en plasma y/o en orina de 24 horas. La determinación de MN fraccionadas en

orina de 24 horas, aun siendo una obtención más incómoda, tiene una tasa inferior de falsos positivos (2-3%) frente al 15% de detección en plasma, que alcanza el 25% en personas >60 años. Niveles de MN normales descartan la enfermedad⁽⁴⁾. Un aumento x4 el valor normal es casi 100% diagnóstico. Un aumento x2 el valor superior requiere realizar pruebas bioquímicas adicionales como es una nueva determinación de MN fraccionadas, catecolaminas en orina de 24 horas o cromogranina A en plasma (más inespecífica)⁽⁴⁾.

Es importante para la extracción de la muestra evitar el estrés agudo, por lo que el paciente debe permanecer en decúbito supino durante al menos 20 minutos tras colocación previa de un bioconector. La recogida de orina se realiza en recipientes con aditivos ácidos especiales para evitar su degradación. Deben siempre tenerse en cuenta las condiciones necesarias previas a la extracción para evitar falsos positivos (*tabla II*)^(4,8).

Tabla II

Suspender fármacos que aumentan las catecolaminas: Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) Pregabalina y benzodiazepinas Levodopa Descongestionantes nasales con agonistas adrenérgicos Antipsicóticos Alfabloqueantes Paracetamol Etanol
Trastornos que aumentan las catecolaminas
Estrés físico intenso (intervención quirúrgica, ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca descompensada, etc.)
Apnea obstructiva del sueño
Nefropatía terminal

Diagnóstico de localización:

Tanto la tomografía computerizada (TC) como la resonancia magnética (RM) tienen la misma sensibilidad (90-100%) y especificidad (70-90%) en la detección de FEO de suprarrenales. Se prefiere RM para identificar PGL pélvicos, en el estudio de extensión o afectación de grandes vasos, siendo de elección en embarazadas y niños.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-desoxiglucosa, es superior a la gammagrafía con I-MIBG para detectar FEO múltiples malignos, localización de las metástasis, así como de PGL⁽⁴⁾; mientras que el PET-TAC con

¹⁸F-Dopa presenta mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FEO/PGL bien diferenciados y FEO maligno no asociado a la mutación SDHB.

La gammagrafía con MIBG-I123 o de receptores de somatostatina (octreoscan) se emplearán para conocer la presencia de receptores que permitan actitud terapéutica con radionúclidos, aunque su sensibilidad como prueba diagnóstica es menor que las técnicas anteriormente mencionadas.

La punción aspiración con aguja fina está contraindicada por el riesgo de desencadenar una crisis hipertensiva.

Estudio genético:

El 15-25% de los FEO y el 30-50% de los PGL son hereditarios, por lo que se recomienda estudio genético a todos los pacientes⁽⁵⁾; siendo más rentable solicitarlas a: PGL, FEO suprarrenal bilateral o multicéntricos, FEO suprarrenal unilateral + antecedentes familiares. FEO <45 años y datos clínicos que sugieran trastorno sindrómico o FEO pediátricos.

Dado que la herencia es autosómica dominante y se asocian a múltiples tumores, se debe ofrecer consejo genético a familiares de primer grado, aunque estén asintomáticos⁽⁴⁾.

Las mutaciones en línea germinal más frecuentes se encuentran en los genes de succinato deshidrogenasa (SDH) y originan los síndromes de FEO/PGL familiar (en orden de frecuencia SDHB, SDHD y más raramente SDHC, SDHA y SDHAF2). Otros genes implicados son: VHL, RET, MENIN, NF1.

Tratamiento:

El tratamiento de elección es la cirugía (suprarrenalectomía completa), preferible por laparoscopia en tumores <6cm; siendo fundamental para disminuir el riesgo de mortalidad (>3%) la monitorización preoperatoria, el manejo anestésico y de los fármacos antihipertensivos.

Previo a la cirugía, se debe recomendar dieta rica en sal y fluidos. Además, los fármacos de elección son:

- Alfa-bloqueantes: se utilizan para bloquear los receptores de catecolaminas durante la cirugía, siendo de elección la fenoxibenzamina. Doxazosina, prazosina o terazosina disminuyen la duración de la hipotensión postoperatoria.
- Beta-bloqueantes: se inician una vez que se ha establecido el bloqueo alfa si el paciente presenta arritmia o taquicardia (propranolol, bisoprolol o atenolol). Nunca deben utilizarse en ausencia de bloqueo alfa, ya que pueden

exacerbar la vasoconstricción inducida por adrenalina, aumentando la PA y pudiendo ocasionar disfunción miocárdica y edema pulmonar.

- **Metirosina:** inhibidor de la síntesis de catecolaminas que produce una depleción incompleta de los depósitos. Se utiliza en caso de contraindicación de los alfa o beta-bloqueantes o en caso de mal control de la PA; también con tumores malignos o inoperables.
- **Antagonistas del calcio:** de utilidad en pacientes normotensos (hasta 30-40%) si no se tolera el alfa bloqueo.

Durante la cirugía, es de elección el nitroprusiato sódico para el control de las crisis hipertensivas y el esmolol o la lidocaína para el control de arritmias.

Seguimiento:

Se deben determinar las concentraciones de catecolaminas y MN fraccionadas en plasma y orina de 24 horas a las cuatro semanas del postoperatorio. Si van en descenso, conviene repetir las con intervalos de 1-3 meses hasta comprobar la normalización. Si persisten elevadas, pueden ser sugestivas de tumor residual, un segundo tumor, o metástasis.

Posteriormente, el seguimiento se realizará cada 6-12 meses, no precisando pruebas de localización en tumores productores y con estudio genético negativo salvo que aumenten los niveles de MN⁽⁴⁾. Si existen mutaciones en línea germinal, se debe hacer un seguimiento personalizado al tipo de mutación presente.

Feocromocitomas malignos:

La malignidad se define por la presencia de metástasis a distancia, ya que no existen marcadores moleculares o histológicos definitivos. Los sitios más frecuentes de metástasis son: ganglionares, óseas, hepáticas y pulmones. Las metástasis pueden aparecer hasta 20 años después de la resección del tumor inicial.

Un tamaño del tumor >5 cm; la localización extraadrenal y las mutaciones germinales en SDHB pueden ser sugestivas de malignidad.

Las opciones terapéuticas son variadas: cirugía para reducir la masa tumoral; radioterapia para metástasis óseas únicas; ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas únicas con un diámetro <4 cm; radioterapia sistémica con ¹³¹I-MIBG (si gammagrafía con ¹²³I-MIBG positivas) o con el radiofármaco Lu177 oxodotretotida en caso de octreoscan positivo; análogos de somatostatina (si octreoscan positivo); quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina; y sunitinib, un inhibidor oral de los receptores de la tirosinquinasa.

Sin embargo, la respuesta con cualquiera de estas modalidades es parcial y de corta duración, siendo la tasa de supervivencia a los cinco años <50%⁽⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez López L, Alfaro Lara V. Introducción a la hipertensión arterial: concepto, etiología, epidemiología y estudio inicial. En: Espino Montoro A, Stiefel García-Junco P. Manual de hipertensión arterial y lípidos: tablas y algoritmos. 1ª ed. España: You&Us; 2018. p. 1-10.
2. Espinosa Torre F, Espino Montoro A. ¿Cuándo sospechas que estamos ante una hipertensión arterial secundaria? En: Espino Montoro A, Stiefel García-Junco P. Manual de hipertensión arterial y lípidos: tablas y algoritmos. 1ª ed. España: You&Us; 2018. p. 81-88.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 00:1-98.
4. Espinosa Torre F, Remón Ruiz P, Espino Montoro A. Estudio del incidentaloma suprarrenal. Feocromocitoma y paraganglioma. En: Espino Montoro A, Stiefel García-Junco P. Manual de hipertensión arterial y lípidos: tablas y algoritmos. 1ª ed. España: You&Us; 2018. p. 109-28.
5. Lenders J.W.M, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99: 1915-42.
6. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, McKenzie TJ, Lyden ML. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104⁽⁵⁾:1386.
7. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR Gill IS. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol*, 185 (2005), pp. 684-8.
8. Goñi F, Oleaga A. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55⁽⁵⁾:202-16.

CASO CLÍNICO 19

HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE CON GENÉTICA COMPLICADA

AUTORES:

(1) Orti Cueva, F., (2) Márquez López, L., (3) Espinosa Torres, F., (4) Ortega Reina, M., (5) Rodríguez Sánchez, S., (3) González Estrada, A.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR 1 MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO. SEVILLA, (2) Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (4) Residente de 3er año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (5) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Un paciente de 41 años fue remitido a la unidad de riesgo vascular por cifras elevadas de triglicéridos (TG) persistentes. Se registraron cifras de TG de hasta 2960 mg/dL y de colesterol total (CT) de hasta 500 mg/dL.

El paciente no presentaba antecedentes familiares ni personales de cardiopatía isquémica precoz, asintomático desde el punto de vista cardiovascular sin datos de interés en la exploración.

El tratamiento con estatinas apenas produjo efecto sobre las cifras de TG y CT.

El paciente presentó varios episodios de pancreatitis, el primero diez años atrás para el cual no se prescribió tratamiento. En los años sucesivos continuó presentando pancreatitis que se atribuyeron a coleditiasis, aunque no se indicó colecistectomía ni se estudió la Hipertrigliceridemia.

Tras diez años de pancreatitis de repetición, se retomó estudio de la hipertrigliceridemia y derivándose a consultas de riesgo vascular donde se solicitó estudio genético ante sospecha de hipertrigliceridemia primaria. Se confirmó un síndrome de hiperquilomicronemia familiar con múltiples mutaciones en APOA 5, APO B, CEPT, USF-1 Y ANPTL-4. Se inició tratamiento con volanesorsen con mejoría de las cifras de TG, pero el paciente no se comprometió a realizarse análisis bisemanales para control plaquetario que requiere este fármaco, por lo que finalmente prefirió salir del programa de uso expandido del mismo.

En conclusión, se trata de un caso peculiar debido a las cifras elevadas de TG y a las múltiples mutaciones concomitantes que concurrían, así como al manejo terapéutico con el oligonucleótido antisentido volanesorsen.

Palabras claves: Hipertrigliceridemia, hiperquilomicronemia familiar, volanesorsen.

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia consiste en un grupo de trastornos muy heterogéneo, tanto en su etiopatogenia como en su potencial aterogénico. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular independiente y puede asociarse además a aumento del riesgo de pancreatitis en los grados severos de (TG > 500 - 1.000 mg/dl). Sin embargo, no tiene por qué estar asociada a un aumento significativo en los niveles de colesterol.

Por norma general la hipertrigliceridemia no produce signos ni síntomas. Algunas manifestaciones clínicas pueden ocurrir con niveles muy elevados de TG, como xantomas eruptivos, lipemia retinalis o xantomas tuberosos en codos o rodillas. Cuando existe elevación de quilomicrones en el plasma, puede aparecer un sobrenadante de aspecto cremoso flotando sobre el plasma en la muestra analítica.

La hipertrigliceridemia más prevalente es la secundaria, producida en relación a patologías como la obesidad, diabetes, enolismo, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, síndrome metabólico, o la toma de fármacos como corticoides, antihipertensivos, inmunosupresores, etc.

Menos frecuentes son las hipertrigliceridemias primarias, cuyo ejemplo es el caso clínico que se va a exponer a continuación. Éstas pueden clasificarse en hipertrigliceridemias aisladas, hiperlipemia mixta y dislipemia aterogénica; dentro del primer grupo se encuentra la hiperquilomicronemia familiar y la hipertrigliceridemia familiar.

La importancia clínica de un diagnóstico correcto radica en las diferentes terapias utilizadas en cada tipo de hipertrigliceridemia y en las consecuencias clínicas de cada una de ellas.

Describiremos a continuación el caso clínico de un paciente con hipertrigliceridemia primaria severa debido a hiperquilomicronemia primaria, resaltando los hallazgos del estudio genético, en el que se objetivaron de forma concomitante hasta trece tipos distintos de mutaciones genéticas en distintos genes asociados frecuentemente a hipertrigliceridemia primaria.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Antecedentes médicos

Nuestro paciente solo presentaba como antecedentes familiares de interés un padre que sufrió un IAM a la edad de 62 años. No tenía familiares de primer grado con cifras de LDL > 210 mg/dL, xantomas/arco corneal o hipertrigliceridemia conocidas.

Entre sus antecedentes personales, destacaba un tabaquismo activo de 25 paquetes/año, HTA de dos años de evolución sin tratamiento activo, una dislipemia severa consistente en hipertrigliceridemia severa y elevación de LDL > 400 mg/dL, detectada hacía dos años. Era abstemio desde hacía ocho años, coincidiendo con su primer ingreso por pancreatitis. Tras el último episodio de pancreatitis en contexto de hipertrigliceridemia severa hacía un mes, comenzó tratamiento con atorvastatina 40 mg/24h.

Enfermedad actual

Paciente de 41 años de edad, con los antecedentes previamente descritos, derivado desde el servicio de Medicina Interna de otro centro por presentar niveles de triglicéridos de hasta 2960 mg/dL y LDL de hasta 400 mg/dL, sin presentar en la actualidad clínica relacionada con enfermedad cardiovascular. El tratamiento que realizaba en ese momento consistía en atorvastatina 40 mg cada 24h.

El paciente había sufrido en los últimos ocho años cuatro episodios de pancreatitis que requirieron ingreso hospitalario, así como frecuentes dolores abdominales autolimitados, que se atribuyeron a un probable origen biliar dada la presencia de coledolitiasis en la ecografía abdominal. Sin embargo, no se investigó la presencia de coledocolitiasis ni las cifras de triglicéridos en ninguno de los ingresos.

Exploración física

Buen estado general, eupneico en reposo, bien hidratado y perfundido. Anictérico. TA brazo derecho 131/95, TA brazo izquierdo 141/91. Perímetro abdominal 106 cm. Talla 180 cm. Peso 96 kg. IMC 29,63. Sin xantomas tendinosos pero con arco corneal. ACR con tonos rítmicos sin soplos ni extratonos, MVC sin ruidos sobreañadidos. No edemas ni signos de TVP en MMII.

Pruebas complementarias

- Analítica (sin medicación): glucosa 88 mg/dL, HbA1C 6,2%, TSH 2,06 μ UI/ml, CT 327 mg/dL, triglicéridos 1418 mg/dL, HDL 27 mg/dL, LDL 85,2 mg/dL, apoA 128 mg/dL (95-184), apoB 135 mg/dL (95-184), Lpa 2 mg/dL.
- Test de Havel: turbio no lechoso sin sobrenadante.
- MAPA 24h: PAM 24h 115/73 mmHg, actividad 119/75 mmHg, nocturno 106/68 mmHg. Patrón dipper. Se descarta HTA.
- ECG: ritmo sinusal a 75 lpm, sin alteraciones de la repolarización ni imágenes de bloqueos.
- Ecografía-doppler TSA: engrosamiento endotelial difuso sin aceleración hemodinámica en arteria carótida interna izquierda. Resto normal.

- Radiografía de tórax: normal.
- Ecografía abdominal: no signos indirectos de estenosis de arterias renales. Esteatosis hepática difusa. Colecistolitiasis.
- Ergometría: clínica y eléctricamente negativa para isquemia miocárdica. Respuesta hipertensiva al ejercicio.
- Ultra centrifuga: TG total 863,7 mg/dL, colesterol total 254,1 mg/dL, TG-quilomicrones 620,9 mg/dL, colesterol-quilomicrones 112,8 mg/dL, TG-VLDL 171,68 mg/dL, Col-VLDL 39,45 mg/dL, TG-LDL 44,14 mg/dL, Col-LDL 74,86 mg/dL, TG-HDL 12,64 mg/dL, Col-HDL 11,9 mg/dL, TG-quilomicrones/TG-VLDL 3,6.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nos encontramos ante un paciente con cifras extremadamente elevadas de TG sin antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida pero con cuadros de pancreatitis de repetición, asociado a cifras también elevadas de CT y LDL.

Ante dichos antecedentes, se deben descartar en primer lugar causas secundarias, como lo son, el alcohol, tabaco, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, enfermedades hepáticas colestásicas, hipotiroidismo, y fármacos tales como corticoides, andrógenos, amiodarona o ciclosporina. Estas causas secundarias podrían explicar un aumento tanto de niveles de LDL como de TG, sin embargo las cifras son demasiado extremas como para justificarse sólo por este motivo.

Por otro lado, también habría que descartar trastornos primarios del metabolismo lipídico, como la hipercolesterolemia familiar (HF), la cual puede ser heterocigota u homocigota, con mutaciones a nivel RLDL, APOB o PCSK9. En este caso dado que todas las analíticas previas del paciente hasta la fecha mostraban un perfil lipídico en rango, podría descartarse la hipercolesterolemia familiar razonablemente. Las características clínicas de estas hipercolesterolemias según el tipo de mutación son similares, por lo que estas entidades solo pueden distinguirse mediante análisis genético. Además, deberían descartarse otras dos causas comunes de la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia familiar combinada (HFC) e hipercolesterolemia poligénica (HP).

Otra causa menos frecuente de hipercolesterolemia puede presentarse en trastornos que no afectan al metabolismo de las LDL como la sitosterolemia, la cual presenta niveles plasmáticos elevados de fitoesteroles y de colesterol que responden a la dieta y a ezetimibe. El diagnóstico se confirma asimismo mediante análisis genético.

Sin embargo, la HF, HFC, HP o sitosterolemia sólo justificarían la elevación de cifras de LDL, y hasta cierto punto de los TG en la HFC, pero de nuevo los niveles de TG son los predominantes en el cuadro clínico tanto por su elevación extrema como por las consecuencias clínicas en forma de pancreatitis de repetición.

Por ello, el cuadro orienta a una hipertrigliceridemia primaria. Entre ellas encontramos la hipertrigliceridemia familiar y el síndrome de hiperquilomicronemia familiar. La primera se caracteriza por niveles moderadamente elevados de TG entre 200-500 mg/dL y LDL normal, siendo poco frecuente la aparición de pancreatitis salvo en las exacerbaciones. La segunda se caracteriza por niveles muy elevados de TG por encima de 1000 mg/dL y episodios de pancreatitis recurrentes, asociado a otras características como xantomas tendinosos, lipemia retinales o hepatoesplenomegalia. Por tanto, el síndrome hiperquilomicronemia familiar parece ser el que más se ajusta a las características clínicas y analíticas de nuestro paciente.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

El paciente se realizó el estudio genético que confirmó el síndrome de hiperquilomicronemia familiar, siendo homocigoto para la variante Apo A5 (c.56c>G, p.Ser19Trp, rs3135506). Además resultó ser heterocigoto para otras 7 variantes de Apo B, 3 variantes de CEPT, una de USF-1 y homocigoto para una variante de ANPTL 4, siendo éstas potencialmente funcionales pero de significado incierto. Es decir, en el paciente se aglutinaban mutaciones a nivel de cinco genes distintos, situación muy peculiar en una ya de por sí enfermedad poco frecuente. Curiosamente, no presentaba mutaciones en el gen de la lipoproteína lipasa (LPL), que es el causante de aproximadamente el 80% de los casos de hiperquilomicronemia familiar.

Se inició tratamiento con volanersorsen una inyección subcutánea semanal, con mejoría radical de los niveles de TG hasta 435 mg/dL; sin embargo, no pudo comprometerse a realizarse los controles bisemanales plaquetarios por lo que decidió salir del programa de uso expandido del fármaco.

Por otro lado, se realizó colecistectomía por los antecedentes de coleditiasis con buena evolución, encontrándose actualmente asintomático y sin haber vuelto a presentar nuevos episodios de pancreatitis ni haber desarrollado enfermedad cardiovascular.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El síndrome de hiperquilomicronemia familiar es una enfermedad rara que afecta a 1-2 individuos por millón de habitantes. Se caracteriza por la persistencia de quilomicrones circulantes tras un periodo de ayuno de 12-14 horas. Más del 80% de los casos se deben a mutaciones en el gen de la lipoproteína lipasa, una

enzima clave en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG, en particular quilomicrones y VLDL. Otro gen que puede afectarse es la apo C-III, cofactor para la LPL, o la Apo A5, una apolipoproteína que circula en plasma a una concentración mucho menor que las restantes apolipoproteínas y que es necesaria para la asociación de las VLDL y quilomicrones a la LPL. Esta última era la principal mutación patogénica presente en nuestro paciente, aunque asociaba cuatro más de distinta significancia clínica.

La enfermedad se caracteriza por niveles extremadamente elevados de TG, pancreatitis de repetición, lipemia retinalis, xantomas eruptivos y hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se realiza mediante el test de Havel en un primer momento, que consiste en colocar el suero del paciente a 4°C durante 16-24h, tras lo cual se observará una capa cremosa en la superficie en caso de que exista exceso de quilomicrones. El diagnóstico se confirma con el análisis genético que identifica la mutación responsable, siendo el gen normalmente implicado el de la LPL, aunque también se pueden afectar los de la Apo C3, Apo A5 u otros menos frecuentes. El tratamiento consiste en un oligonucleótido antisentido de administración semanal denominado volanersorsen, que se une al ARN mensajero que codifica la ApoC3, favoreciendo su degradación. Como efecto secundario puede inducir plaquetopenia por lo que deben monitorizarse bisemanalmente los niveles de plaquetas e interrumpir en caso de descenso importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brahm AJ, Hegele R. Chylomicronaemia – current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11 ⁽⁶⁾: 352-62.
2. Rabacchi C, Pisciotto L, Cefalù AB, et al. Spectrum of mutations of the LPL gene identified in Italy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2015;241 ⁽¹⁾:79-86.
3. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2015;26 484-91.
4. Yuan G, Al-Shali K, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMaj April* 2010; 176 ⁽⁸⁾.

CASO CLÍNICO 20

¡ESTE CUERPO NO ES EL MÍO!**AUTORES:**

(1) *Fernández Sánchez, J.*, (2) *Lobato Cano, R.*, (3) *Jaén Águila, F.*

CENTRO DE TRABAJO:

(1) *MIR 1 Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*, (2) *Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*, (3) *Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Ante un paciente joven, sin antecedentes personales de interés, que inicia con una Hipertensión Arterial (HTA), deberíamos plantearnos un estudio razonado que se encamine a descartar causas secundarias de HTA. Este planteamiento clínico debe realizarse si además del debut hipertensivo, la HTA que presenta el paciente cumple criterios de HTA resistente (HTAr), definida como aquella HTA no controlada con tres fármacos, a dosis plenas, siendo uno de ellos un diurético.

Se presenta el caso de una paciente de 36 años que acudió a nuestra consulta por cifras de presión arterial (PA) no controlada pese a tratamiento con tres fármacos antihipertensivos, siendo uno de ellos un diurético. Al llegar a la consulta, destacaba una obesidad de predominio central con facies con características de “luna llena” y acúmulo de grasa en zona dorsal. El acúmulo de grasa y la ganancia ponderal, de 20 kg de peso, se había instaurado en menos de un año.

Se inició estudio de causas secundarias de HTA con diagnóstico de sospecha de hipercortisolismo endógeno. Tras recibir los resultados de las pruebas complementarias, de confirmación y de localización, la paciente fue diagnosticada de síndrome de Cushing ACTH-independiente como causa de su HTA.

Palabras clave: HTA resistente. Cushing. Adenoma.

INTRODUCCIÓN

La HTA se define como una PA clínica mayor o igual a 140/90 mmHg. Su prevalencia global se estima entre el 30-45% de la población general, un porcentaje que se ha incrementado en los últimos años, afectado por los cambios epidemiológicos y de estilo de vida de las sociedades industrializadas.

Dentro de este “asesino silencioso”, como algunos autores se refieren a la HTA, debemos estar siempre alerta a las señales que nos orienten a pensar en la HTAr (aquella que no responde a tratamiento con 3 principios activos diferentes, siendo

uno de ellos un diurético y tras comprobar una buena adherencia terapéutica), y valorar entre sus causas que se deba a una entidad patológica identificada y por tanto secundaria con las implicaciones que ello tiene para el paciente.

La HTA secundaria tiene una prevalencia estimada del 5-15% dentro de todos aquellos pacientes que padecen HTA. Responden a numerosas causas tales como renales, vasculares, suprarrenales, endocrinometabólicas, y un largo etcétera (*tabla 1*), lo que obliga al clínico a estar en permanente alerta en todos los pacientes diagnosticados de HTA para valorar que pacientes se beneficiarían de un estudio más exhaustivo 1.

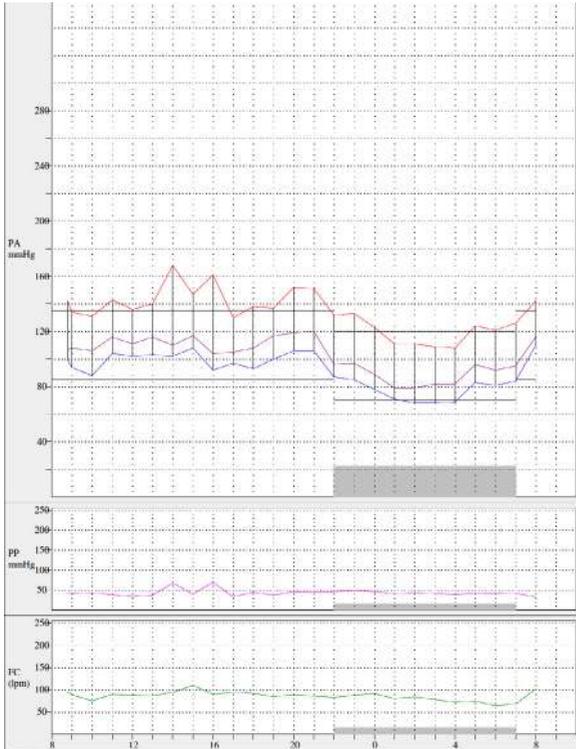
Tabla 1

Renales	Glomerulopatías Poliquistosis Tumores renales Uropatía obstructiva
Renovasculares	Fibrodisplasia Aterosclerosis
Suprarrenales	Hiperaldosteronismo primario Síndrome de Cushing Déficit de 17-alfahidroxilasa Feocromocitoma Exceso aparente de mineralcorticoides
Vasculares	Coartación de aorta Vasculitis de grandes vasos
Endocrinometabólicas	Disfunción tiroidea Hiperparatiroidismo Acromegalia
Neurógenas	Psicógenas Disautonomía Hipertensión intracraneal
Tóxico-farmacológicas	Corticosteroides Antiinflamatorios no esteroideos Ciclosporina Antidepresivos tricíclicos Anovulatorios Regaliz Cocaína Cafeína
Genéticas	Formas monogénicas Síndrome de Liddle

Causas de hipertensión secundaria.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Imagen 1



Presentamos el caso de una mujer de 36 años que acude a la consulta de Hipertensión y Riesgo Vascular derivada desde Atención Primaria tras detectar cifras de presión arterial elevadas que no conseguían controlarse pese a tratamiento antihipertensivo con tres fármacos, por lo que podría catalogarse como HTA.

La paciente refería síntomas inespecíficos como cefalea ocasional, astenia y aumento de peso. Activa laboralmente; sin hijos. Como antecedentes médico-quirúrgicos destacaban un linfoma linfoblástico no Hodgkin, en remisión desde el año 2000; endometriosis y una quistectomía de ovario en el

año 2015. Entre los antecedentes familiares, ambos progenitores padecían de HTA, sin eventos cardiovasculares. La paciente era fumadora de 11-20 cigarros al día, aunque estaba en proceso de deshabituación tabáquica con vareniciclina. Negaba consumo de alcohol u otras sustancias ilícitas. Refería llevar una dieta baja en sal y no realizaba ejercicio físico de forma habitual. Su tratamiento en ese momento constaba de enalapril 20mg, hidroclorotiazida 25 mg y amlodipino 5 mg por la mañana; más 5 mg de amlodipino por la noche, además de levonorgestrel 100 mcg / etinilestradiol 20 mcg.

En la anamnesis dirigida destacaba una ganancia ponderal, de 20 kg de peso, que se había instaurado en menos de un año. La paciente refería también aumento de vello corporal, negando fragilidad capilar.

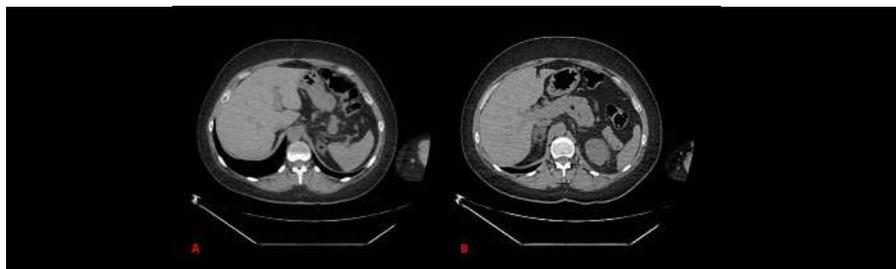
En la exploración física destacaba una talla de 175 cm con un peso de 88 kgs (IMC 32 kg/m²). Cifras de PA clínica de 143/110 mmHg. Frecuencia cardíaca de 96 lpm. Destacaba una obesidad de predominio troncular que se acompañaba de facies característica con aspecto de luna llena, así como acúmulo de grasa en zona cervical posterior. Además, se apreciaban estrías abdominales sin aumento de coloración. El resto de la exploración era anodina.

La analítica con la que es derivada desde Atención Primaria no presentaba ninguna alteración relevante con bioquímica y hemograma básicas normales, así como determinación de TSH en rango de referencia.

Pruebas complementarias:

1. Monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), en el cual se apreciaba HTA grado 2 (PA media 24 horas 134/92 mmHg) con patrón dipper (*imagen 1*).
2. Estudio analítico ampliado con estudio hormonal mostraba un hemograma normal junto con una hipopotasemia leve (3,30 mEq/L); además de un cortisol basal ligeramente elevado (20'9 mcg/dL) con una excreción urinaria de cortisol libre elevada (139 µg/24h) con un cociente cortisol/creatinina de 94 µg/g. Por lo demás, el perfil renal y hepático eran normales; así como los niveles de aldosterona, renina y la determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas.
3. Ecocardiografía normal.
4. Ecografía renal en la que no se observaban criterios de estenosis de arterias renales hemodinámicamente significativos, pero sí se objetivaron unas imágenes nodulares bilaterales de 2,8 y 2 cm en áreas suprarrenal derecha e izquierda respectivamente.
5. Ante estos hallazgos y el diagnóstico de sospecha se decidió solicitar un TC abdominal (*imagen 2*) para caracterizar mejor las lesiones, confirmando la presencia de nodulaciones adrenales bilaterales sugerentes de adenomas.

Imagen 2



TC. Abdominal

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En este punto del caso clínico, la sospecha de un posible síndrome de Cushing suprarrenal era alta; pero no hay que olvidar que el enfoque razonado y sistemático del clínico es muy importante para no dejar cabos sueltos. Eso nos llevó a plantearnos varias preguntas: ¿Qué significado tiene esa elevación del cortisol libre urinario? ¿El hallazgo de la prueba de imagen era incidental o es el causante de la sintomatología de la paciente? ¿Estarían, por tanto, ambos hallazgos relacionados?

En cuanto a la aparición en las pruebas de imagen de masas suprarrenales bilaterales, las guías clínicas recomiendan evaluar cada lesión de forma individual, siguiendo los mismos protocolos para cada una que si el hallazgo hubiera sido un incidentaloma unilateral. Así, según las series publicadas de incidentalomas, el 80% se corresponde con adenomas; el 8% con carcinomas; el 7% con feocromocitomas y el 5% con metástasis 2.

Los adenomas suprarrenales son, por tanto, el hallazgo más frecuente, siendo hasta el 15 % de ellos funcionantes. Es importante tener esto en cuenta, porque ante la aparición de una masa suprarrenal, estamos obligados a descartar hiperfuncionalismo de ésta, más aún si cabe si el paciente presenta síntomas que nos orienten a ello. Las entidades a diferenciar, principalmente por la clínica y los datos analíticos son el feocromocitoma, el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing (SC).

Los feocromocitomas son tumores que se originan de las células cromafines en la médula de la glándula suprarrenal, provocando una secreción elevada de catecolaminas y caracterizándose por clínica de HTA que puede ser paroxística o mantenida; acompañada de crisis hipertensivas que se caracterizan clásicamente por cefalea, sudoración y palpitaciones. En este caso, la clínica no orientaba a esta entidad y las catecolaminas/metanefrinas solicitadas en orina de 24 horas fueron negativas.

El hiperaldosteronismo (HAP) primario normalmente se acompaña de alteraciones iónicas como la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, debido al efecto de la aldosterona en el túbulo colector cortical; destacando además una HTA que tradicionalmente no se acompaña de edemas por un mecanismo de escape. En este caso, aunque es cierto que se apreciaba una hipopotasemia en la analítica, la aldosterona y el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática eran normales.

La tercera entidad es el síndrome de Cushing que puede ser causado, al igual que el HAP por una hiperplasia nodular suprarrenal, un adenoma o un carcinoma. Se caracteriza por presentar síntomas como la ganancia de peso, irregularidades menstruales o debilidad muscular y signos como obesidad, plétora

facial, facies de luna llena, hipertensión, estrías rojo-vinosas y fragilidad capilar, así como alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y osteoporosis. La hipopotasemia, podría justificarse por el efecto mineralocorticoide de la conversión del exceso de cortisol a cortisona.

Por último, la toma de fármacos como son los anticonceptivos hormonales, principalmente los de mayor carga estrogénica, y la vareciclina, como efecto adverso poco frecuente, pueden empeorar el control de presión arterial.

En nuestro caso, la sintomatología y la excreción de cortisol libre urinario aumentada también nos orientó hacia el hipercortisolismo como causa de HTA secundaria. Recordemos que la mayoría de las masas suprarrenales no son funcionantes, por lo que el hallazgo de la ecografía podría ser casual. El SC puede ser exógeno, por ingesta externa de corticoides, que es la causa más frecuente; o endógeno. Dentro de éste, hay tres opciones posibles: una enfermedad de Cushing producida por un tumor hipofisario, siendo la causa más frecuente un microadenoma; un cushing ectópico, por la producción autónoma de CRH o ACTH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias; o un SC suprarrenal.

La paciente negaba la toma de corticoides o derivados por lo que las pruebas complementarias serían las encargadas de confirmar o descartar el SC, así como en caso afirmativo, de localizar el foco productor.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

La paciente fue valorada de forma conjunta con el servicio de Endocrinología, solicitándose nuevas pruebas analíticas de cara a confirmar el diagnóstico, destacando: cortisol salival nocturno 1,108 µg/dL; excreción de cortisol urinario 392 µg/24h; cociente cortisol/creatinina en orina 230 µg/g; cortisol sérico 22.7 µg/dL; ACTH < 5pg/mL y cortisol tras prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (test de Nugent) 30.1 µg/dL. Se solicitaron además hormonas androgénicas, que fueron normales (*Tabla 2*).

Tabla 2

Parámetro	Valores	Valores de referencia
TSH (µUI/mL)	0'56	0'34-5.10
Cortisol (µg/dL)	22'7	6'7-22.6
Aldosterona (pg/mL)	136'7	38-150
Renina (pg/mL)	10	1'7-23'9
Excreción cortisol en orina 24 horas (µg/24h)	392	5-62

Cociente cortisol/creatinina en orina 24 h (µg/g)	230	3-40
Excreción metanefrinas en orina 24h (µg/24h)	217	74-297
Excreción normetanefrinas en orina 24h (µg/24h)	641	73-808
Metanefrina/Creatinina en orina 24h (µg/g)	146	10-450
Normetanefrina/Creatinina en orina 24h (µg/g)	432	100-750
Cortisol en saliva nocturna (µg/dL)	1,008	0,015-0,1
ACTH (pg/mL)	5,9	10-60
Cortisol tras supresión nocturna con 1 mg DXT (Test de Nugent) (µg/dL)	30'1	
Androstendiona (ng/mL)	1,33	0,2-4,5
Deshidroepiandrosterona (µg/dL)	41	23-266

Pruebas analíticas a destacar

Estas pruebas confirmaban el diagnóstico de SC y, además, ante el valor disminuido de ACTH con cortisol elevado, nos orientaba hacia un SC ACTH-independiente, por lo que se debería solicitar un TC abdominal, lo cual ya se había hecho ante los hallazgos de la ecografía renal.

El TC abdominal fue informado como nódulos adrenales bilaterales de unos 2.9 cm derecho y de 2.4 cm izquierdo, con características radiológicas compatibles de adenomas (por tamaño, morfología y densidad).

Tras confirmar la presencia de un SC de origen suprarrenal, era necesario distinguir si la hipersecreción dependía efectivamente de ambas masas o si solo una de ellas era la que estaba provocando toda la clínica, por lo que se solicitó una gammagrafía con I131-norcolesterol.

La decisión final del tratamiento fue supeditada al resultado de esta prueba, así como la decisión de ser intervenida, que se adoptó en comité multidisciplinar.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Denominamos SC al conjunto de signos y síntomas que aparecen en el organismo como consecuencia de la exposición excesiva de glucocorticoides. Entre las causas que pueden ser el origen de esta patología, podemos diferenciar entre Cushing ACTH-dependientes y ACTH-independientes; aunque previamente deberíamos de establecer el diagnóstico y comprobar que, efectivamente nos encontramos ante esta enfermedad.

Para diagnosticar el hipercortisolismo, "The Endocrine Society" recomienda en sus guías clínicas 3 la realización de pruebas de alta sensibilidad y la positividad

en al menos 2 de ellas, siendo éstas: la excreción de cortisol libre urinario en orina de 24 horas, la determinación de cortisol en saliva nocturna y la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona (test de Nugent o test de Liddle débil).

Una vez confirmado el diagnóstico de Cushing, debe realizarse un diagnóstico etiológico y de localización, siendo el primer paso a dar la determinación sérica de ACTH para así poner evidencia si nos encontramos ante un síndrome de Cushing ACTH independiente (deberíamos en ese caso solicitar un TC de glándulas suprarrenales); o un síndrome de Cushing ACTH dependiente (recomendándose en ese caso proseguir estudio con test de Liddle fuerte y/o test de CRH que según sus resultados nos llevarían a pedir otras pruebas de imagen como una RMN hipofisaria, una gammagrafía u otras pruebas para localizar el posible foco) 4.

Ante el diagnóstico de un SC de origen suprarrenal, es importante destacar que, a menudo, la secreción autónoma de cortisol ocurre de forma silente o con signos y síntomas muy poco floridos. Tener esto en cuenta es muy importante ya que estos pacientes tienen una mayor morbimortalidad asociada a la presencia de osteoporosis, alteraciones psiquiátricas y, sobre todo; tienen una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares que aquellos con incidentalomas no funcionantes 5.

Los incidentalomas pueden ser encontrados de forma bilateral entre un 10 y 15% de los casos, siendo en éstos más frecuente la secreción autónoma de corticoides; como se puede observar en el estudio realizado por Vassilatou et al 6 en el que el 35% de los pacientes con adenomas bilaterales tenían secreción de corticoides por un 17% de aquellos unilaterales; aunque no parecía haber diferencias en la morbimortalidad.

En cuanto al tratamiento, se recomienda la resección de las lesiones primarias que pueden estar provocando el SC ya sea hipofisaria, ectópica o adrenal; siempre y cuando la cirugía sea posible. A destacar que en aquellos casos en los que la cirugía no es posible, se recomienda el uso de inhibidores de la esteroidogénesis como ketoconazol o mitotano 4, 7.

Con respecto al seguimiento, los pacientes que hayan sido sometidos a una extirpación quirúrgica unilateral deberían ser seguidos para evaluar si sería necesario que recibieran terapia glucocorticoidea en el caso de que experimenten algún grado de insuficiencia suprarrenal, debiendo continuarse el seguimiento hasta que ésta se resuelva. En el caso de adrenalectomía bilateral, esta terapia debería ser, como es lógico; de por vida, recibiendo por tanto sustitución tanto glucocorticoidea como mineralcorticoidea.

Por último, sobre las comorbilidades del SC, hay que destacar que la mejoría se instaura de forma progresiva, requiriendo desde semanas a un año el descenso

del IMC así como de las cifras de PA; destacando que hasta en un 25% de casos pueden no revertir. La osteoporosis puede necesitar de hasta 4-5 años para una recuperación completa. Y en el caso de la morbimortalidad cardiovascular parece mantenerse el incremento a largo plazo del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio con respecto a aquellas personas que no han padecido esta enfermedad 8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36(10):1953-2041.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-34
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-40.
4. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 2015;386:913-27.
5. Park J, De Luca A, Dutton H, Malcolm JC, Doyle MA. Cardiovascular outcomes in autonomous cortisol secretion and nonfunctioning adrenal adenoma: a systematic review. *J Endocr Soc*. 2019;3(6):996-1008.
6. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):37-45.
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2807-31.
8. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2277-2284.

CASO CLÍNICO 21

PACIENTE MÉDICO HIPERTENSO CON TENSIÓN NORMAL EN LA CONSULTA: ¿NOS QUEDAMOS TRANQUILOS?

AUTORES:

(1) Fernández Reyes, D., (2) MARTÍNEZ DE VICTORIA CARAZO, J., (3) Beltrán Ávila, F., (3) Parejo Morón, A., (4) Fernández Ontiveros, S., (5) Ceballos Torres, Á.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de Medicina interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Clínico San Ceci, (2) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (3) Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (4) Residente de 3er año de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (5) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El fenotipo, dentro de los pacientes hipertensos en tratamiento, de hipertensión arterial (HTA) no controlada enmascarada se define por la normalidad de las cifras de presión arterial (PA) en consulta y la presencia de cifras altas en estudio ambulatorio. Es una situación clínica frecuente y con repercusión orgánica similar a la HTA mantenida. Presentamos el caso de un paciente de 46 años que es derivado a nuestra consulta de HTA por palpitaciones y mal control de HTA. En consulta presenta cifras de PA normales. Se solicita un estudio de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Este, realizado mientras el paciente realizaba una guardia médica, objetiva cifras elevadas de presión arterial. Se diagnostica al paciente de HTA no controlada enmascarada y se modifica su tratamiento. La evolución posterior del paciente fue favorable, con mejoría en las cifras de PA en un segundo MAPA y cambio de patrón riser a dipper. Dada la disponibilidad actual de los dispositivos de MAPA, debería de realizarse en los hipertensos un control ambulatorio para valorar la efectividad del tratamiento, detectar y evitar la HTA no controlada enmascarada, ya que es una entidad prevalente e infra-diagnosticada que requiere más estudios para investigar su impacto, también en profesionales sanitarios que realizan guardias o turnos de noche.

Palabras clave: Hipertensión no controlada enmascarada, médico, guardia.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) enmascarada se caracteriza por la presencia de una presión arterial (PA) normal en la consulta médica y unas cifras de PA ambulatorias elevadas, objetivadas bien mediante medición ambulatoria de la PA

(MAPA) o por automedición ambulatoria de la PA (AMPA) ⁽¹⁾. Es el fenómeno inverso a la HTA de bata blanca, en la que se observan cifras altas de PA en la medición en consulta, pero normales en el estudio ambulatorio. Esta entidad ha ido ganando importancia en los últimos años, gracias a la mayor disponibilidad de unidades específicas de HTA y al mayor uso de dispositivos de MAPA.

Aunque en un principio el término se definió para individuos sin tratamiento antihipertensivo, actualmente también se utiliza para evidenciar las diferencias entre la medición de la PA en consulta y fuera de ella en pacientes en tratamiento para la HTA. Así distinguiríamos cuatro fenotipos de pacientes hipertensos en tratamiento:

- HTA controlada: PA en consulta y ambulatoria controlada.
- HTA de bata blanca no controlada de bata blanca: PA alta en consulta y normal ambulatoria.
- HTA no controlada enmascarada: PA normal en consulta y alta ambulatoria.
- HTA persistente no controlada: PA alta en consulta y ambulatoria.

Pese a ser ambos métodos válidos para detectar la HTA y sus fenotipos, existen diferencias entre la MAPA y la AMPA. La MAPA evalúa la PA durante el día y la noche y en distintas situaciones y posiciones (de pie, sentado, tumbado), reflejando la situación real y habitual de la PA en el día a día del paciente. Por otro lado, la AMPA únicamente evalúa la PA en posición sentada, durante el día y en el domicilio. Se distinguen varios fenotipos de HTA enmascarada (HE) según las discrepancias o concordancias entre ambos métodos de medición: HE dual, con cifras elevadas de PA en AMPA y en MAPA; HE ambulatoria aislada, con cifras elevadas en MAPA y normales en AMPA; y HE domiciliaria aislada, con cifras elevadas en AMPA y normales en MAPA⁽²⁾. Un último factor a tener en cuenta es que mientras el umbral para la definición de HTA en medición de PA clínica (en consulta) es 140/90 mmHg, tanto en AMPA como en MAPA es de 135/85 mmHg.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años que es derivado desde Atención Primaria a la consulta de Riesgo Cardiovascular e HTA de nuestro centro por palpitaciones frecuentes y, en ocasiones, cifras de PA en torno 140/95 mmHg. Como antecedentes presenta asma extrínseco, HTA y fibrilación auricular paroxística en el contexto de una situación de estrés hace 7 años, no anticoagulada. En tratamiento actual con losartán 50 mg cada 24 h. Es médico de profesión, no realiza dieta hiposódica y hace escaso ejercicio. En la actualidad, tras cambiar su medicación antihipertensiva de enalapril 10 mg/24 h a losartán 50 mg/24 h presenta cifras de PA en AMPA de 140/85 mmHg.

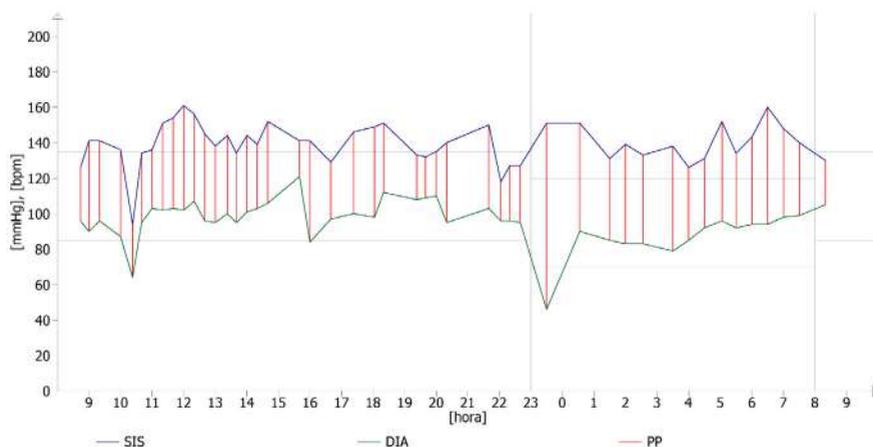
El paciente refiere clínica de palpitaciones intermitentes, sin relación con el ejercicio o el estrés. No presenta síntomas sugerentes de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), clínica anginosa u otra sintomatología.

A la exploración física presenta un ligero sobrepeso, con IMC de 26.4 kg/m². La PA medida en consulta es de 119/82 mmHg. El resto de la exploración es compatible con la normalidad.

Entre las pruebas complementarias destaca una analítica sanguínea con hipercolesterolemia (colesterol total 222 mg/dL, HDL-colesterol 49 mg/dL, LDL-colesterol (calculado) 155 mg/dL) y triglicéridos normales (88 mg/dL). No presenta albuminuria. Se realiza electrocardiograma (ECG) que muestra ritmo sinusal.

Tras esta primera cita se cambia el tratamiento antihipertensivo a olmesartán 40 mg/24 h e hidroclorotiazida 12.5 mg/24 h y se añade rosuvastatina 5 mg/24 h. Se solicita analítica, MAPA, ecocardiografía y monitorización con Holter de 24h y se cita con los resultados.

Figura 1



JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hipertensión arterial no controlada enmascarada.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Ante estos datos, se diagnosticó al paciente de HTA no controlada enmascarada, ya que en consulta seguía presentando cifras de PA normales, mientras que en MAPA estas eran elevadas. Se procedió a ajustar el tratamiento con tres

fármacos: olmesartán 40 mg cada 24 h, amlodipino 5 mg cada 24 h e hidroclorotiazida 12.5 mg cada 24h. Se citó al paciente en consulta en un mes con un nuevo estudio de MAPA.

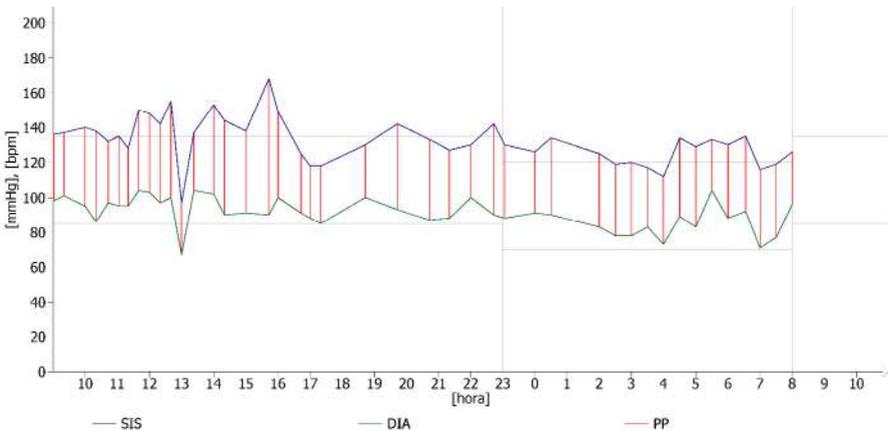
En este (figura 2), realizado también mientras se encontraba de guardia, presentó una PA media de 132/91 mmHg con descenso nocturno (patrón dipper). Pese a la mejoría respecto al estudio previo, debido a la persistencia de cifras elevadas de PA diastólica se añadió un cuarto fármaco al tratamiento, nebivolol 5 mg/24h. Podemos ver la evolución completa de las cifras de PA en MAPA en la tabla 1.

Tabla 1

	Global	Diurno	Nocturno	Patrón
MAPA 1	139/95 mmHg	139/99 mmHg	141/87 mmHg	Riser
MAPA 2	132/91 mmHg	136/94 mmHg	125/81 mmHg	Dipper

Comparación de valores en MAPA tras la primera y tras la segunda consulta

Figura 2



DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Se estima que la prevalencia de la HTA enmascarada es de entre un 8 y un 20%, e incluso puede llegar al 50% pacientes con HTA en tratamiento⁽³⁾. En la tabla 2 podemos observar un resumen de los distintos fenotipos de HTA según los valores de PA clínica y de MAPA.

Diversos estudios observacionales han hallado que la HTA enmascarada se asocia a lesión de órgano diana en un grado similar a la HTA sostenida, pudiendo producir microalbuminuria, ateromatosis carotídea e hipertrofia ventricular. Su importancia clínica radica en el infradiagnóstico que presenta, ya que en numerosas ocasiones para el diagnóstico y seguimiento de la HTA se tiene en cuenta sólo la PA clínica en consulta. Esta tendencia ha ido cambiando en los últimos años, usando cada vez más las cifras de AMPA, principalmente. Sin embargo, recientes estudios demuestran que hasta un 30% de los pacientes con HTA enmascarada podrían presentar cifras de AMPA normales y, sin embargo, elevadas en MAPA2. Por ello, es fundamental realizar un estudio con MAPA ante la sospecha diagnóstica de HTA enmascarada, especialmente en pacientes con cifras de PA en el límite superior de la normalidad (130/80 – 140/90 mmHg), ya sea en consulta o en AMPA.

La prevalencia de HTA no controlada enmascarada en individuos bajo tratamiento antihipertensivo, según el registro nacional de MAPA, se sitúa sobre el 30 %. La ausencia de identificación de esta situación ocasiona el infratratamiento de estos enfermos, con las consecuencias que ello conlleva⁽⁴⁾

Las recomendaciones actuales de las guías clínicas para un estudio con MAPA son: sospecha de HTA de bata blanca, HTA refractaria o resistente, HTA de alto riesgo, HTA lábil o borderline, monitorización de eficacia del tratamiento y estudio del patrón circadiano de la PA.

En el caso de nuestro paciente se suma además un factor poco estudiado: la realización de guardias médicas de 24 horas. Son escasas las publicaciones que han investigado la prevalencia y características de la HTA en profesionales sanitarios. Una de ellas, el estudio español ESTHEN-2, obtuvo una prevalencia de HTA enmascarada del 24% en profesionales sanitarios “normotensos”⁽⁵⁾. Algunas investigaciones relacionan el trabajo en turno de noche y las guardias de 24h con un aumento del riesgo de úlceras pépticas, diabetes, enfermedad coronaria y un aumento de la mortalidad cardiovascular⁽⁶⁾. Este efecto de las guardias en la salud cardiovascular y su posible relación con el desarrollo de HTA enmascarada e HTA no controlada enmascarada, nos plantea la posibilidad de realizar cribado de esta con MAPA en los profesionales sanitarios, especialmente en aquellos con cifras de PA en consulta limítrofes. En nuestro caso, al realizar el MAPA durante la guardia, tuvimos una información detallada de la situación del paciente durante estas y, en consecuencia, pudimos ajustar el tratamiento antihipertensivo al detalle.

Tabla 2

PA Clínica MAPA diurna	< 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg
< 135/85 mmHg	Normotensión	HTA de bata blanca
≥ 135/85 mmHg	HTA enmascarada	Hipertensión

Tipos de HTA según PA Clínica y MAPA

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Española de Cardiología*. 2019;72⁽²⁾:160.e1-160.e78.
2. Stergiou G, Kyriakoulis K, McManus R, Andreadis E, Jula A, Kollias A et al. Phenotypes of masked hypertension. *Journal of Hypertension*. 2020;38⁽²⁾:218-223.
3. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin P. Masked hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension*. 2008;26⁽⁹⁾:1715-1725.
4. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostigi M, Segura J et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3304-12.
5. Sobrino J, Domenech M, Camafort M, Vinyoles E, Coca A ESTHEN group investigators. Prevalence of masked hypertension and associated factors in normotensive healthcare workers. *Blood Press Monit*. 2013;18:326-31.
6. Ahmed-Little Y. Implications of shift work for junior doctors. *BMJ*. 2007;334(7597):777-778.

CASO CLÍNICO 22

LA IMPORTANCIA DEL MANEJO CORRECTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS Y LA DETECCIÓN DE HTA REFRACTARIA DE LARGA DATA

AUTORES:

(1) Rodríguez Carrillo, M., (2) Blanco Taboada, A., (3) Bernal Sánchez Arjona, M., (4) Noguera Sánchez, L., (5) Bravo Domínguez, P., (6) CASTILLO MATUS, M.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Residente Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Castilleja de la Cuesta, Sevilla., (2) Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla, (3) Especialista en Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, (4) Residente de 3er año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Castilleja de la Cuesta. Castilleja de la Cuesta. Sevilla, (5) Residente de 2º año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Castilleja de la Cuesta. Castilleja de la Cuesta. Sevilla, (6) Residente de 2º año de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos a un paciente de 55 años de edad, con Hipertensión Arterial (HTA) refractaria a fármacos sin adherencia terapéutica ni seguimiento, que presenta un cuadro agudo de crisis hipertensiva, siendo atendido en urgencias administrándose medicación hipotensora acusada, con el consiguiente descenso brusco de cifras tensionales, coincidiendo con la aparición de focalidad neurológica (hemiplejía izquierda). Se activa código ictus diagnosticándose de ictus isquémico derecho de origen hemodinámico, y tratándose mediante fibrinólisis. Una vez conseguida la estabilidad neurológica, se inicia estudio de secundarismo de HTA maligna, siendo el paciente diagnosticado de hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal. La relevancia de este caso recae en la importancia de la correcta valoración integral de la HTA. Desde el punto de vista de la crisis hipertensiva, es muy importante la optimización del tratamiento médico, utilizando el fármaco que mejor se adapte a las características de cada paciente y a la clínica, consiguiendo siempre un descenso gradual de la presión arterial. Por otro lado, respecto al manejo crónico del paciente hipertenso cabría atender a las etiologías que ocasionan de forma secundaria HTA y que, por ello, son causantes de HTA refractaria en múltiples ocasiones, como ocurre en los casos de hiperaldosteronismo.

Palabras clave: Hipertensión. Accidente cerebrovascular. Hiperaldosteronismo. Hypertension. Stroke. Hyperaldosteronism

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una de las principales enfermedades en seres humanos a nivel general. La presión arterial (PA) alta afecta a >1000 millones de personas y se calcula que causa 9.4 millones de muertes cada año⁽¹⁾.

Sólo un 20% de los pacientes hipertensos con patologías asociadas como las cardiovasculares, cerebrales, renales y diabéticas, tienen la Presión Arterial (PA) controlada dentro de los límites recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo este mal control, el principal determinante de la incidencia de enfermedad cardiovascular en España. La baja adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, sigue siendo actualmente un problema latente en nuestro país⁽²⁾.

Este inadecuado control tensional trasladado a la asistencia en urgencias comporta un elevado número de casos atendidos en estos servicios por presentar cifras elevadas de PA con las consiguientes potenciales complicaciones a nivel de órgano diana. Así pues, el manejo de estos cuadros puede suponer un gran reto desde el punto de vista farmacológico, de tal forma que debería individualizarse dependiendo de las características de cada paciente y su cuadro clínico, evitando así efectos indeseables atribuibles a las bajadas bruscas de PA que pueden suponer complicaciones agudas por alteración hemodinámica⁽³⁾.

Por la gran importancia que supone esta entidad, a parte del incumplimiento terapéutico, en el control de la PA debe tenerse en cuenta una visión global, abarcando aspectos como la identificación de otros factores de riesgo cardiovascular, las causas secundarias de hipertensión, la detección de consecuencias cardiovasculares de la HTA, entre otros⁽¹⁾.

De esta manera, deberemos atender al despistaje de hipertensión arterial secundaria ante situaciones como HTA moderada/grave, HTA resistente a fármacos, crisis hipertensivas, coexistencia con hipopotasemia, incidentalomas suprarrenales, pacientes con historia familiar de HTA de inicio precoz, etc. En esta línea, una de las principales causas de HTA secundaria corresponde con el hiperaldosteronismo⁽⁴⁾.

En estos casos, la producción de aldosterona está inadecuadamente aumentada de forma relativamente autónoma en relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y no puede ser suprimida por sobrecarga salina o bloqueo de SRAA. El exceso de aldosterona ocasiona HTA y supresión de la actividad de la renina plasmática⁽⁵⁾.

Las concentraciones de aldosterona elevadas producen daño cardíaco y mayor morbimortalidad cardiovascular, por lo que un diagnóstico precoz modificará su evolución⁽⁵⁾.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 55 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con factores de riesgo cardiovascular: hiperlipemia familiar combinada, diabetes mellitus tipo 2, hiperuricemia, esteatohepatitis no alcohólica e HTA refractaria de larga data (20 años de evolución, siendo valorado en la Unidad de HTA y lípidos con terapia de hasta 5 fármacos sin llegar a conseguir un adecuado control por ausencia de cumplimiento terapéutico y abandono de seguimiento desde el año 2011). Sin tratamiento domiciliario actualmente.

Acude a urgencias por crisis hipertensiva, refiriendo cifras de PA de 321/200 mmHg, junto con sensación de lentitud y pesadez. No había presentado focalidad neurológica ni dolor torácico, disnea ni otra clínica a la anamnesis por aparatos.

En urgencias, en primer lugar, se opta por la administración de terapia hipotensora acusada (amlodipino 10 mg sublingual, captopril 25 mg sublingual, diazepam 5 mg y nifedipino 10 mg sublingual), de tal forma que se consigue bajada brusca de PA a 160/90 mmHg, coincidiendo con episodio de focalidad neurológica consistente en hemiplejía izquierda. De esta forma, es activado el protocolo de código ictus, realizándose TC craneal y Angio-TC, donde se pone de manifiesto una estenosis de la arteria cerebral anterior (ACA) derecha.

Así pues, el paciente es sometido a fibrinólisis, tras comprobar que carece de criterios de exclusión y que se encontraba dentro del periodo de tiempo permitido, no siendo candidato a terapia endovascular por la localización intracraneal de la estenosis que cursaba sin oclusión.

A la exploración física, hemodinámicamente: PA 169/87mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 85lpm, SatO₂ 98%, glucemia 225mg/dl. Buen estado general, consciente, colaborador y orientado en espacio, tiempo y persona, normocoloreado y normohidratado.

Exploración neurológica: Escala Glasgow 15 puntos. No afasia, nomina y repite correctamente. Leve disartria. Hemianopsia homónima izquierda. Motilidad ocular extrínseca conservada, pupilas isocóricas y normorreactivas. No asimetría facial. Hemiplejía izquierda y leve hipoalgesia ipsilateral. Reflejo cutáneo plantar izquierdo extensor de triple retirada. No extinción. Escala NIHSS 12 puntos.

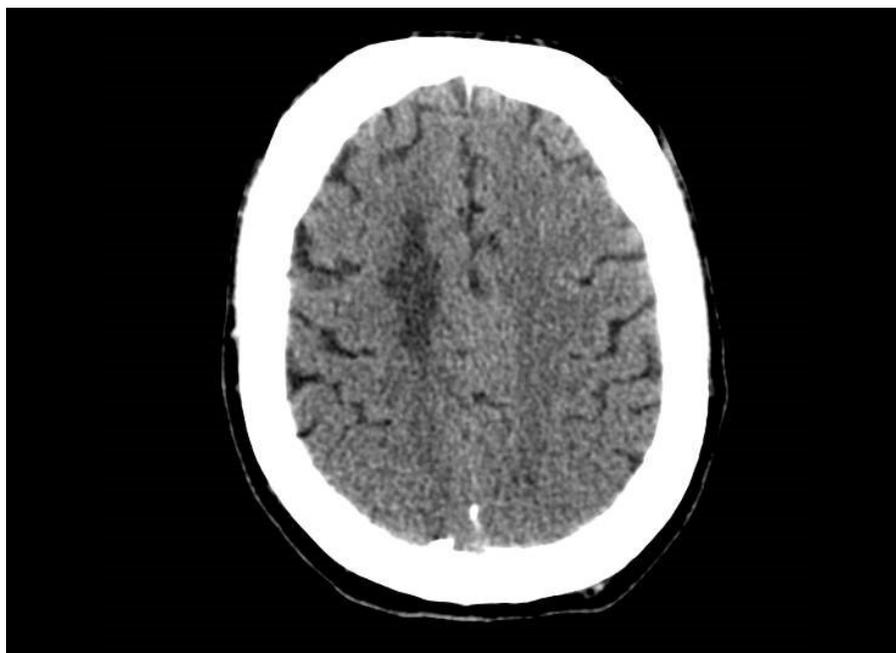
A la auscultación cardíaca ritmo regular sin soplos ni roces audibles. No soplos carotídeos. No presenta ingurgitación yugular ni reflujo hepatoyugular. Eupneico sin empleo de musculatura respiratoria accesorias. Buen murmullo vesicular sin ruidos sobreañadidos. Abdomen con peristaltismo conservado, blando y depresible, no doloroso a la palpación. No visceromegalias palpables. No soplos abdominales. No presenta edemas en miembros inferiores ni signos de

trombosis venosa profunda. Pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios presentes y simétricos.

Pruebas complementarias en Urgencias y Unidad de Ictus

- Angio-TC de cráneo: Estenosis crítica de la arteria cerebral anterior derecha, con paso distal del contraste. Resto de vasos de troncos supraaórticos y polígono de Willis sin evidenciar estenosis/oclusión significativa.
- TC de cráneo de control: Hipodensidad en sustancia blanca frontal compatible con signos de enfermedad arterial de pequeño vaso. (*Imagen 1*).

Imagen 1



TC Craneal

- Análítica sanguínea: hemoglobina 149 g/L, glucemia 129 mg/dL, creatinina 1.1 mg/dL, ácido úrico 7.3 mg/dL, filtrado glomerular 85 mL/min, sodio 146 mEq/L, Potasio 3.3 mEq/L, PCR 2.8 mg/L; colesterol 152 mg/dl, Triglicéridos 119 mg/dL.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal a 93 lpm, eje normal, QRS estrecho, ondas T negativas en V1, V2, V3, sin alteraciones del segmento ST.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Crisis hipertensiva en paciente con HTA crónica refractaria.
- Ictus isquémico hemisférico derecho con estenosis de ACA derecha de origen hemodinámico.

Nos encontramos ante un paciente de mediana edad que presenta cifras de PA superiores a 180/120mmHg (definición de crisis hipertensiva según la Guía Europea de las Sociedades de Hipertensión Arterial y Cardiología), sin aparente focalidad neurológica inicialmente, por lo que ante esta urgencia hipertensiva cabría descartar HTA maligna o acelerada, exceso de catecolaminas circulantes (ingesta de cocaína, anfetaminas u otras drogas de diseño; feocromocitoma). No obstante, el paciente presenta seguidamente datos de focalidad neurológica (hemiplejía izquierda y disartria), por lo que tendrían que descartarse causas neurológicas: encefalopatía hipertensiva, enfermedad cerebrovascular aguda, hemorragia subaracnoidea.

Por otro lado, desde el punto de vista HTA refractaria, a pesar del incumplimiento terapéutico evidente, sería necesario realizar un diagnóstico diferencial buscando causas de hipertensión secundaria: Síndrome de apnea hipoapnea del sueño (SAHS), enfermedades renales (enfermedad renal crónica y enfermedad renal vascular), enfermedades endocrinas (hiperaldosteronismo primario, patologías tiroideas, síndrome de Cushing, feocromocitoma), coartación de aorta, HTA inducida por medicamentos y otras sustancias exógenas, como drogas, antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.

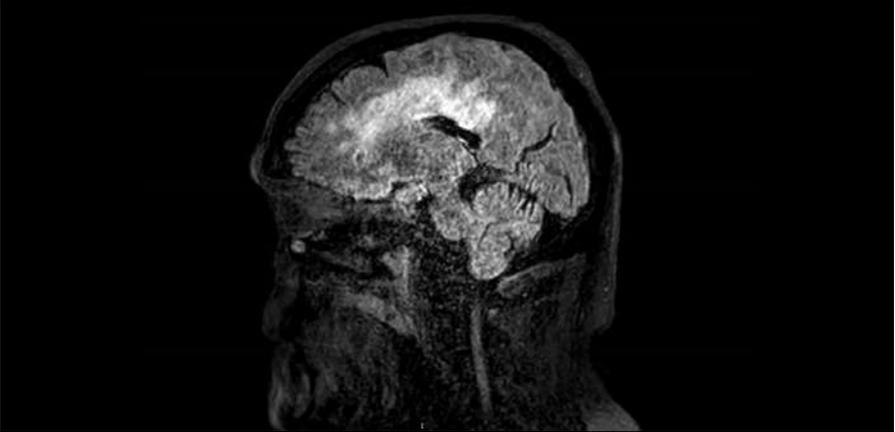
EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Durante su estancia en la Unidad de Ictus el paciente experimenta escasa mejoría respecto al déficit neurológico, manteniendo estabilidad clínica y hemodinámica, así como ausencia de datos de sangrado intracraneal a nivel radiológico, por lo que ingresa en planta de hospitalización.

En planta, el paciente mantiene PA en torno a 170/80 mmHg en tratamiento con cuatro fármacos. Ante estas cifras tensionales elevadas, junto a sus antecedentes de HTA refractaria a tratamiento, sin seguimiento ni estudio de HTA secundaria, se solicitan las siguientes pruebas complementarias:

- Ecografía Doppler renal: sin datos de estenosis renal bilateral
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal: hallazgos compatibles con infarto isquémico de evolución subaguda sin evidencia de transformación hemorrágica (*Imagen 2*).

Imagen 2



RMN craneal secuencia FLAIR

- TC abdominal: lesión nodular de 15 mm en glándula suprarrenal derecha con densidades recogidas en su interior de aproximadamente 15 UH compatible con probable adenoma atípico (densidad recogida mayor de 10 UH). La glándula suprarrenal izquierda se muestra discretamente hiperplásica sin evidencia de lesiones nodulares (*Imagen 3*).

Imagen 3



TC abdominal_imagen nodular adrenal derecha

- RMN abdominal: lesión subjetiva de adenoma suprarrenal derecho.

- Analítica sanguínea: Hemograma, coagulación, bioquímica y perfil abdominal normales. Iones: sodio 146 mEq/L, potasio 3.2mEq/L. Perfil lipídico con cifras normales. Vitamina B12 y ácido fólico normales. Proteinograma normal.
- Hormona estimulante de tiroides (TSH) 0.37 μ U/mL, T4 1.38ng/dL. Renina 0.90 ng/ml/h. Actividad renina plasmática 0.08. Aldosterona 21.90 ng/dL, cociente renina/aldosterona 273.75.
- Normetanefrinas urinarias elevadas.

Ante estos hallazgos, se plantea como posibilidad diagnóstica un feocromocitoma vs un adenoma/hiperplasia suprarrenal como causantes de HTA. No obstante, se repite de nuevo la realización de normetanefrinas en orina resultando negativas; siendo la primera determinación errónea por incorrecta recogida. Así mismo se revisan analíticas previas con hipopotasemia crónica desde el año 2010.

Se realiza interconsulta a Endocrinología, planteándose la realización de cateterismo de venas renales para confirmar el diagnóstico, tras el despistaje bioquímico. No obstante, finalmente no es realizado, ya que se asume como diagnóstico de presunción que se trate de un adenoma suprarrenal, respecto a la posibilidad de una hiperplasia suprarrenal, por la mayor probabilidad en este caso y la coexistencia de hipopotasemia de larga data e HTA.

Así pues, una vez realizado un estudio más amplio, teniendo en cuenta el cuadro clínico referido de HTA de larga evolución refractaria a tratamiento, así como los hallazgos radiológicos compatibles con adenoma suprarrenal, junto con las alteraciones analíticas consistentes en la elevación del cociente renina/aldosterona y la hipopotasemia crónica mantenida, se establece el diagnóstico final de:

- HTA crónica secundaria a hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal izquierdo.
- Ictus isquémico hemisférico derecho en territorio completo de ACA derecha de origen hemodinámico por descenso brusco de TA en contexto de una crisis hipertensiva.

Actualmente, el paciente continúa en seguimiento ambulatorio por Endocrinología y Rehabilitación. Realiza tratamiento habitual con enalapril 20mg cada 24 horas, amlodipino 10mg cada 24 horas, espironolactona 100mg cada 24 horas, metformina 1g cada 12 horas, insulina lispro 7UI en comidas, y insulina glargina 22UI cada 24 horas. Presenta buena adherencia terapéutica y mejoría del control de PA.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La HTA consiste en la patología crónica más frecuente en países occidentales, con una prevalencia del 20% en población adulta. Es importante incidir en el estudio de HTA secundaria, sobre todo en aquellos casos en los que haya una elevación brusca de la presión arterial (PA), una escasa respuesta al tratamiento farmacológico o un daño orgánico desproporcionado para la duración de la HTA, y en definitiva, en aquellos que no se consiga un buen control de la presión arterial.

La hipersecreción de aldosterona corresponde con la causa más frecuente de HTA secundaria (5-13%), a pesar de que se trata de una entidad infradiagnosticada. Dentro de las posibles etiologías del hiperaldosteronismo se encuentran las de origen primario, bien sea por la existencia de hiperplasia adrenal bilateral (etiología más frecuente), por un adenoma productor de aldosterona o Síndrome de Conn, (segunda causa más frecuente y la que correspondería en este caso), entre otros⁽⁷⁾.

En este paciente, se asume como diagnóstico de presunción un adenoma suprarrenal productor de aldosterona, por el hallazgo radiológico junto con la coexistencia de hipopotasemia, cociente renina/aldosterona elevado e HTA. En cuanto al manejo terapéutico, estaría indicada la extirpación quirúrgica, sin embargo, en este caso se opta por manejo conservador con espirolactona que controlaría la hipopotasemia y la HTA, junto con otros fármacos hipotensores.

Por otro lado, desde el punto de vista de las urgencias hipertensivas, resaltar que son debidas a un aumento en las resistencias periféricas, que daría lugar a un deterioro arteriolar por alteración endotelial, perdiéndose la autorregulación de la circulación y pudiendo producir isquemia en órganos periféricos⁽⁸⁾.

Por este motivo, cabría destacar la relevancia del manejo de las crisis hipertensivas en el ámbito de urgencias, puesto que supone un importante motivo de consulta. Sería precisa la optimización del tratamiento seleccionando los fármacos dependiendo de las características de cada paciente.

En el caso que se presenta, se trata de una HTA de larga evolución y mal control, por lo que el intervalo de autorregulación está desplazado hacia los valores elevados de PA, por lo que la PA diastólica inferior a 90-95mmHg o la reducción de más del 25% de la PA media, puede ser demasiado intensa para la preservación de un adecuado flujo arterial cerebral, cardíaco y renal, sobre todo si se alcanzan estas reducciones de forma brusca⁽⁹⁾.

El empleo de nifedipino sublingual de acción rápida es ampliamente extendido para este propósito, no obstante, se han descrito efectos adversos graves con su utilización, ya que la incapacidad de controlar el grado y la velocidad de disminución de la PA lo hacen cuestionable para este fin⁽¹⁰⁾.

Para concluir, destacar la importancia de la valoración integral del paciente hipertenso descartando causas secundarias de HTA, que en múltiples ocasiones son causantes del inadecuado control tensional y, por consiguiente, de complicaciones vasculares que aumentan la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotchen TA. Vasculopatía hipertensiva. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2019.
2. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med Clin*. 2019; 153 ⁽¹⁾: 1-5
3. De Arriba de la Fuente G, Pérez del Valle KM, Gaitán Tocora G, Hernández Sevillano B. Protocolo diagnóstico y tratamiento de las crisis hipertensivas. *Medicine - Programa Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019; 12 (81): 4804-4806
4. Renna NF. Hipertensión resistente: puesta al día. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2019; 36 ⁽¹⁾: 44-52.
5. Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, Miller FH, Akduman EI et al. Secondary Hypertension and Complications: Diagnosis and Role of Imaging. *Radiographics*. 2019;39 ⁽⁴⁾: 1036-1055
6. Lorenzo Villalba N, Rivera Martínez E, Artilés Vizcaíno J, Sablón González N, Marrero Medina I, Suárez Ortega S. Primary hyperaldosteronism in a population of hypertensive patients. *Medicina*. 2019; 79 ⁽³⁾: 185-190
7. Tocci G, Presta V, Volpe M. Hypertensive crisis management in the emergency room: time to change? *J Hypertens*. 2020; 38 ⁽¹⁾: 33-34
8. Aguilar F, Bisbal O, Gómez C, Lagarde M, et al. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. Hospital universitario 12 de octubre. 8ª ed. Madrid: MSD; 2017. p.217-34
9. Arbe G, Pastor I, Franco J. Diagnostic and therapeutic approach to the hypertensive crisis. *Med Clin*. 2018; 150 ⁽⁸⁾: 317-322
10. Priyanka Wani Parekh P, Blanco García C, Mendez M, Mukherjee D. *Guide of Hypertensive Crisis Pharmacotherapy Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2017; 17 ⁽¹⁾: 52-57

CASO CLÍNICO 23

EMERGENCIA HIPERTENSIVA SECUNDARIA A CONSUMO DE COCAÍNA EN PACIENTE EN HEMODIÁLISIS**AUTORES:**

(1) García Chumillas, V., (2) Díaz Gómez, L., (3) Hernández García, E.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Interno Residente de segundo año de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (2) Residente de 4º año de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, (3) Especialista en Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Se presenta el caso de un varón de 40 años fumador de un paquete al día y consumidor habitual de cocaína, con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a glomerulonefritis con biopsia renal no concluyente, en programa de hemodiálisis crónica, síndrome renopulmonar (vasculitis ANCA negativa), miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica moderada-severa, insuficiencia mitral moderada-severa e hipertensión pulmonar moderada.

Se derivó al Servicio de Urgencias desde el centro de hemodiálisis por un aumento de la sensación disneica y dolor torácico opresivo al inicio de la sesión. En la exploración se detectaron cifras tensionales de 230/110 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 lpm, frecuencia respiratoria de 35 rpm y saturación de oxígeno de 81%. En analítica y gasometría realizadas se objetivaron parámetros de insuficiencia respiratoria aguda, elevación del péptido natriurético cerebral (BNP) y anemización con hemoglobina de 8 mg/dl. La radiografía de tórax evidenció infiltrados alveolares bilaterales.

El paciente ingresó en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para intubación orotraqueal, estabilización con tratamiento médico y sesión de hemodiálisis urgente.

Los análisis toxicológicos mostraron positividad para cocaína en orina, siendo el cuadro clínico compatible con una emergencia hipertensiva y probable hemorragia alveolar secundaria al consumo de cocaína que desencadenó un fallo cardíaco agudo y situación de edema agudo de pulmón en un paciente joven en hemodiálisis.

Palabras clave: emergencia hipertensiva, cocaína, edema agudo de pulmón.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) puede ser una manifestación habitual en la sobredosificación de cocaína¹. Su mecanismo de producción está relacionado con la tormenta adrenérgica generada por la misma. Aunque la semivida de eliminación de la cocaína es muy corta, algunos pacientes pueden desarrollar una emergencia hipertensiva con convulsiones, accidente cerebrovascular (ACV) o edema agudo de pulmón⁽²⁾.

Las emergencias hipertensivas son potencialmente graves y requieren una reducción inmediata de la presión arterial en medio hospitalario (aproximadamente un 25% en una o dos horas) para evitar una mayor progresión del daño orgánico⁽³⁾⁽⁴⁾.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: aumento de sensación disneica y dolor torácico opresivo al inicio de la sesión de hemodiálisis.

Antecedentes personales:

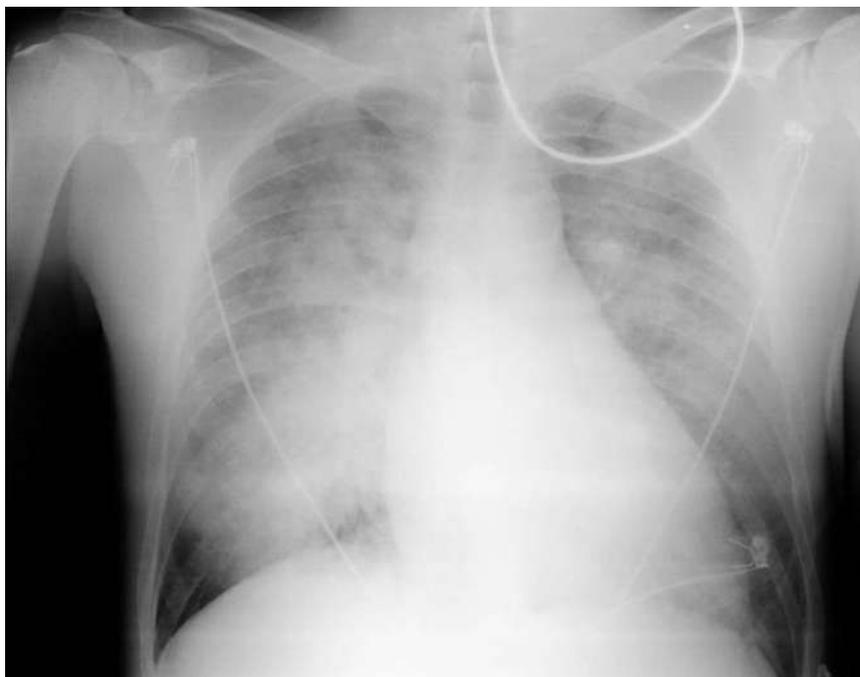
- Hipertensión arterial (HTA) diagnosticada hace 5 años.
- Enfermedad renal crónica en estadio 5A3 secundaria a Glomerulonefritis (GN) seronegativa rápidamente progresiva (biopsia renal no concluyente) en programa de hemodiálisis crónica desde hace 3 años.
- Síndrome renopulmonar vasculitis ANCA negativa hace 7 años.
- Miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica moderada-severa de origen no filiado. Insuficiencia mitral moderada-severa.
- Hipertensión pulmonar moderada.
- No alergias medicamentosas.
- Hábitos tóxicos: consumo de alcohol, cocaína y cannabis. Bebedor social.
- En tratamiento con doxazosina 8 mg/12h, losartán 100 mg/24h, atenolol 50 mg/24h, omeprazol 20 mg/24h, calcifediol 266 mcg/30 días, pentoxifilina 400 mg/12h, alopurinol 300 mg/24h y darbepoetina (EPO) 40 mcg/ semanal.
- Enfermedad actual: Varón de 40 años que se derivó al Servicio de Urgencias desde centro periférico de hemodiálisis por presentar sensación disneica y dolor torácico opresivo autolimitado al inicio de la sesión.
- Exploración física: TA 230/110, FC 110 lpm, FR 35 rpm y SatO₂ 81%. Mal estado general. Taquipneico en reposo. Auscultación cardiopulmonar con presencia de crepitantes bilaterales. Abdomen distendido sin defensa con

presencia de ascitis, no doloroso, no organomegalias. Edema facial y edemas con fovea en miembros inferiores, sin signos de trombosis.

Pruebas complementarias:

- Electrocardiograma al ingreso: taquicardia sinusal con elevación de ST en aVR, T hipervoltadas en V2 y V3 y criterios de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).
- Radiografía tórax al ingreso: patrón de infiltrado alveolar difuso bilateral (*Figura 1*).

Figura 1



- Analítica al ingreso: Cr 10.5 mg/dl, Urea 139 mg/dl, Sodio 136 mEq/L, Potasio 5.5 mEq/L, Calcio 10.4 mg/dl, Proteínas Totales 8 mg/dl, Bilirrubina total 0.84 mg/dl, Lactato deshidrogenasa 305 U/L, Gamma glutamiltransferasa (GGT) 163 U/L, Aspartato transaminasa (AST) 23 U/L, Alanina transaminasa (ALT) 47 U/L, Fosfatasa alcalina (FA) 105 U/L, alfa-Amilasa 97 U/L, Creatina quinasa (CPK) 70 U/L, Proteína C reactiva (PCR) 16.2 mg/L, Troponina I 44.7 ng/L, pro-Péptido natriurético

tico cerebral (pro-BNP) >35000 pg/mL. Hemoglobina 8 g/dl, Hematocrito 27.9%, Leucocitos $20.19 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Neutrófilos 92.7%), Plaquetas $361 \times 10^3/\mu\text{L}$, resto normal. GSA: pH 7.08, pO₂ 81 mmHg, Pco₂ 85 mmHg, ácido láctico 2.1, SatO₂ 85%. Autoinmunidad negativa. PCR SARS-COVID19 negativa.

- Test de tóxicos: Positivo para benzodiazepinas, cocaína y cannabis.
- Ecocardiografía: Ventrículo izquierdo dilatado e hipertrófico con FE 45%. Aurícula izquierda dilatada. Insuficiencia mitral moderada-severa. HTP moderada.
- Espirometría: Obstrucción periférica objetivada por MMEF 25-75 de 58% (2600 ml/s). Test broncodilatador negativo, aunque existe mejoría en vía fina de 51% que supone un aumento de 1320 ml/s. Resto de parámetros espirométricos normales.
- Coronariografía: arterias coronarias angiográficamente normales. Dominancia derecha.
- Gastroscopia: Dilatación de cámara gástrica. No signos de hemorragia digestiva alta.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Juicio clínico

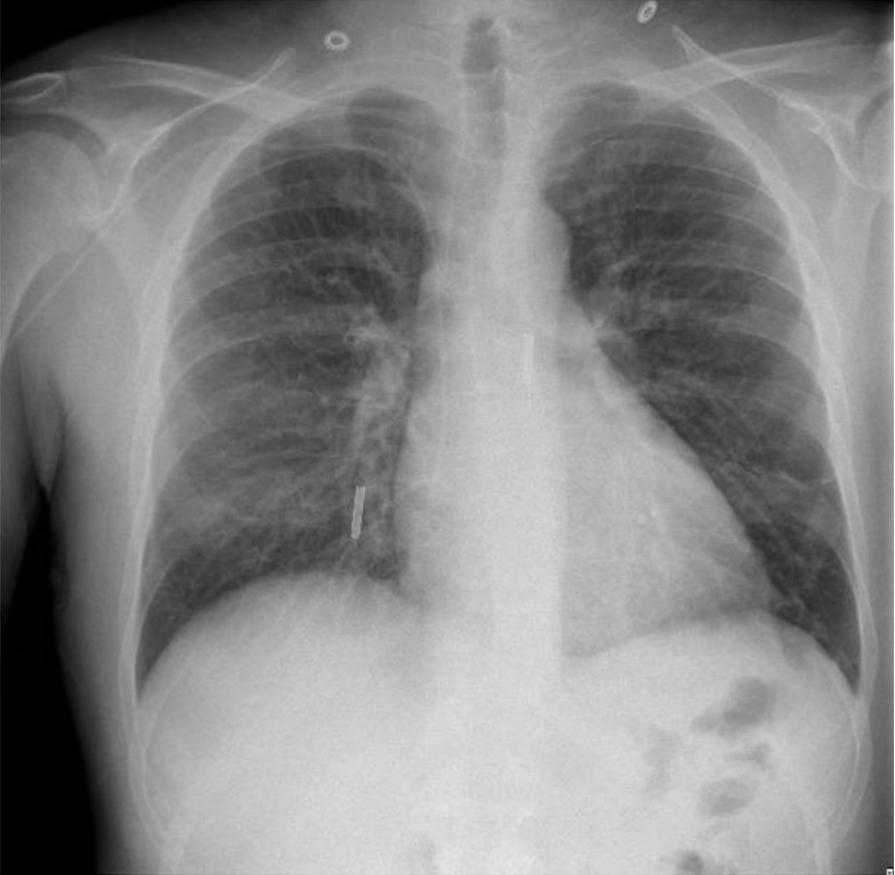
- Emergencia hipertensiva y probable hemorragia alveolar secundaria a consumo de cocaína.
- Edema agudo de pulmón en paciente en hemodiálisis con cardiopatía de base.

Diagnóstico diferencial

En el caso descrito existía alto índice de sospecha de emergencia hipertensiva secundaria al consumo de cocaína que desencadenó un fallo cardíaco agudo y en consecuencia un edema agudo de pulmón en un paciente con una cardiopatía de base (*Figura 1*).

Además de lo anterior, la asociación de disnea de novo y desaturación, descenso de hemoglobina e infiltrados pulmonares hizo sospechar una hemorragia alveolar. Inicialmente, no fue posible realizar una fibrobroncoscopia por la inestabilidad hemodinámica del paciente, posteriormente las cifras de hemoglobina se mantuvieron estables y, no se evidenció sangrado activo a ningún nivel. La autoinmunidad resultó negativa y los infiltrados pulmonares desaparecieron tras la retirada del tóxico (*Figura 2*).

Figura 2



El consumo de cocaína se asocia con una gran variedad de cambios histopatológicos pulmonares y renales⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾.

A nivel pulmonar, la cocaína produce un daño alveolar difuso con necrosis de los neumocitos tipo II y de las células endoteliales alveolares, pudiendo causar una hemorragia alveolar. Otras afectaciones pulmonares pueden ser bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), granulomatosis por talco y enfermedades intersticiales pulmonares⁽⁵⁾.

Por otra parte, la cocaína produce diversas complicaciones a nivel renal (*Tabla 1*), siendo la HTA maligna y el daño tubular secundario a rabiomíolisis las manifestaciones más frecuentes⁽²⁾.

Tabla 1

Rabdomiolisis	
Vasculitis	70% cocaína adulterada por levamisol
Infarto renal	
Nefritis intersticial aguda	
Hipertensión maligna	
Glomerulonefritis	Mediada por Ac antiMBG
Microangiopatía trombótica	

Remontándonos a los antecedentes, anamnesis y seguimiento en consulta de nefrología hace 10 años, no se llegó a obtener un juicio clínico concluyente a pesar de un extenso estudio y pruebas complementarias. Así con todo lo previamente descrito y apoyándonos en la bibliografía actual se concluye que la etiología de las lesiones renales, pulmonares y por consecuencia, cardíacas, se han atribuido, a posteriori, al consumo crónico de cocaína. En el caso de la afectación renal se ha hecho diagnóstico diferencial de las posibles vías causantes⁽²⁾:

- Vasculitis. La normalidad de autoinmunidad y del complemento descartaron la posibilidad de una enfermedad autoinmune de base. El desarrollo de un proceso vasculítico se debe, en el 70% de los casos a la adulteración de la cocaína con levamisol.
- Hipertensión maligna. El consumo habitual y de manera continuada de cocaína puede producir hipertensión arterial severa por un proceso de vasoconstricción a través de la activación del sistema nervioso simpático y deterioro de la vasodilatación mediada por óxido nítrico.
- El consumo crónico da lugar a cambios hemodinámicos y estructurales por incremento del estrés oxidativo y del estímulo del sistema renina-angiotensina que desencadena un aumento de fibrosis túbulo-intersticial y aterogénesis renal.
- El resto de las opciones diagnósticas no fueron contempladas: la normalidad de la CPK descartó el desarrollo de una rabiomíolisis y, aunque la biopsia renal mostró una muestra con una atrofia extensa, se excluyó cuadro compatible con microangiopatía trombótica o nefritis intersticial aguda.

Las descompensaciones clínicas habituales en este paciente han seguido sucediendo al no cesar el consumo puntual de cocaína, replanteándonos durante este último ingreso un diagnóstico etiológico certero y compatible con todos los antecedentes previamente descritos, 10 años después del inicio de la clínica y sintomatología.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Evolución:

El paciente presentó una tórpida evolución durante su estancia en UCI con múltiples complicaciones infecciosas como neumonía aspirativa, y difícil control de las cifras de tensión arterial, precisando múltiples fármacos antihipertensivos como clevidipino, urapidilo o nitroglicerina en perfusión continua e intensificación de la dosis de diálisis.

Además, presentó anemia sin evidencia de sangrado activo precisando transfusión de 5 concentrados de hematíes en total. Se realizó gastroscopia urgente donde no se evidenció signos de hemorragia digestiva alta.

Cabe destacar que, tras la suspensión del tóxico, el parénquima pulmonar se normalizó con desaparición de los infiltrados pulmonares en las posteriores radiografías de tórax de control (Figura 2) y mejoró la función cardíaca tras tratamiento ionotrópico.

Tras mejoría clínica y estabilidad hemodinámica, salió a planta de Nefrología tras una estancia de 26 días en UCI. El paciente permaneció estable desde su salida y se logró control de cifras de tensión arterial con tratamiento antihipertensivo a dosis máximas.

Por último, se completó el estudio con la realización de una coronariografía donde se observó arterias coronarias angiográficamente normales.

Actualmente, continúa en tratamiento de hemodiálisis en su centro habitual, presenta cifras de tensión arterial en el límite superior de la normalidad, precisando tratamiento domiciliario con doxazosina 8mg/12h, irbesartán 300mg/24h, atenolol 50mg/24h, verapamilo 240mg/24h y parches de nitroglicerina 5mg/24h.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El consumo de cocaína es un problema de salud pública de gran importancia debido al notable aumento de su prevalencia, sobre todo en países desarrollados, y a los elevados costes sanitarios derivados de sus complicaciones. En los servicios de urgencias hospitalarias, la cocaína representa la primera causa de intoxicación aguda por sustancias ilegales, siendo el dolor torácico la manifestación clínica más frecuente⁽¹⁾.

La cocaína es causante de severos efectos multisistémicos, alguno de ellos ya comentados. A nivel cardiovascular también puede dar complicaciones como infarto de miocardio, miocardiopatía dilatada, arritmias o disección aórtica, provocando un aumento del riesgo cardiovascular⁽⁶⁾.

El paciente descrito presentaba un muy alto riesgo cardiovascular (CV) a pesar de su mediana edad⁽⁷⁾:

- ERC estadio 5. El deterioro de la función renal es un importante factor de riesgo vascular. Los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular documentada o ERC estadios 3-5 se consideran automáticamente como muy alto riesgo CV, es decir, presentan más del 10% de mortalidad por enfermedad cardiovascular a los 10 años.
- Insuficiencia cardíaca y miocardiopatía dilatada.
- Otros: sexo masculino, tabaquismo, anemia, hipertrofia de ventrículo izquierdo en ECG.

La evaluación del riesgo cardiovascular en un paciente hipertenso es fundamental para iniciar de forma precoz un tratamiento adecuado, controlar otros factores de riesgo cardiovascular asociados y evitar complicaciones a largo plazo⁽⁷⁾.

En los pacientes con ERC, el consumo de cocaína provoca, aún con más intensidad que en población general, un mal control de la tensión arterial, y contribuye como variable independiente a la progresión de la ERC. Incrementa la morbimortalidad por complicaciones cardiovasculares, así como la tasa de infecciones en pacientes bajo tratamiento dialítico⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picazo Sánchez M, Cuxart Pérez M, Martín Romero F, Sans Lorman R. Consumo de cocaína, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2010;30⁽⁶⁾:706-7.
2. Mastrapasqua SC, Mabel M. Lesiones Renales Asociadas al Consumo de Cocaína. *Revista Nefrología Argentina*. 2018;16⁽³⁾:1-15.
3. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1843-1852.
4. Astarita A, Covella M, Vallelonga F, Cesareo M, Totaro S, Ventre L, Aprà F, Veglio F, Milan A. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38⁽⁷⁾:1203-1210.
5. Giacomi FD, Srivali N. Cocaine use and crack lung syndrome. *QJM*. 2019;112⁽²⁾:125-126.
6. Kim ST, Park T. Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*. 2019;20⁽³⁾:584-585.
7. T. Gijón-Conde et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2018;35⁽³⁾:119-129.

CASO CLÍNICO 24

LACTANTE HIPERTENSO. UN RETO DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA.

AUTORES:

(1) Delgado mainar, p., (2) Henares rodríguez, a., (2) Garzón hernández, v., (3) González bustos, p.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Médico Residente de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (2) Especialista en Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (3) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La prevalencia de la hipertensión arterial en el primer año de vida es muy escasa. Las causas en esta edad son mayoritariamente secundarias y, en ocasiones, potencialmente graves. En este periodo existen dificultades técnicas en cuanto a la medición de la presión arterial y además no están implantados programas de diagnóstico precoz, lo que puede retrasar su detección. Presentamos el caso de una lactante de 4 meses de vida que acude a la consulta de nefrología pediátrica tras la detección de una presión arterial persistentemente elevada ($P > 99$) desde las primeras semanas de vida durante su ingreso en cuidados intensivos neonatales. Se inició el estudio etiológico de hipertensión en el que finalmente se evidenció una estenosis de la arteria renal derecha. Dada la edad de la paciente, actualmente está controlada con tratamiento médico en espera de evolución. Con la presentación de este caso pretendemos sensibilizar al pediatra sobre esta enfermedad y sobre la importancia del diagnóstico temprano.

Palabras clave: Estenosis renal lactante.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha estudiado ampliamente la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular y existe un consenso con respecto a su tratamiento en adultos. Aunque la prevalencia de hipertensión arterial es mucho menor en la edad pediátrica, ha aumentado como consecuencia de la implantación de programas de detección, por una parte, y por otra del aumento del sobrepeso y la obesidad. En pediatría el despistaje de la hipertensión arterial se realiza de forma sistemática a partir de los 3 años. En niños más pequeños sólo se recomienda en casos en los que existan factores de riesgo como la cardiopatía o la enfermedad renal o urológica grave.

Sin embargo en lactantes (de 0 a 12 meses) sigue siendo muy poco frecuente. En este grupo de edad prevalece la hipertensión arterial secundaria a causas reconocibles, por lo que es importante detectarla, y llevar a cabo un estudio etiológico adecuado. Otra dificultad añadida en estos pacientes es la de la técnica de detección, cuya fiabilidad es baja. Además los valores de normalidad no están bien establecidos en este rango de edad. Por todo esto, el manejo de la hipertensión constituye un reto diagnóstico y terapéutico para el profesional.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Lactante de 4 meses que acude a consulta de nefrología pediátrica por detección de hipertensión arterial sistémica. Como antecedentes personales fue un embarazo gemelar con prematuridad tardía de 35 semanas de edad gestacional y pequeña para la edad gestacional (peso, longitud y perímetro cefálico < P5). Preciso ingreso en Unidad de cuidados intensivos neonatales por insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar secundarias a la persistencia del ductus arterioso, que mejoraron tras cierre quirúrgico del mismo. En seguimiento posterior en consulta se evaluaron las constantes vitales detectando una presión arterial persistentemente elevada con valores en torno a 120/70 mmHg (P>99/ P99; +3,35 DE/+2,59 DE) sin diferencias significativas entre las 4 extremidades. A la exploración destacaban aspecto distrófico y rasgos dismórficos. La auscultación fue normal y los pulsos distales estaban conservados y eran simétricos.

En el estudio inicial se solicitó función renal, urea, catecolaminas en orina, hormonas (TSH, cortisol, renina, aldosterona) que resultaron normales, excepto renina en 81 pg/mL (valores normales 1,7-23,9 pg/mL). Se solicitó screening ampliado para descartar enfermedades metabólicas que resultó normal. La radiografía de tórax y el electrocardiograma fueron normales. La ecografía abdominal y ecografía doppler renal no presentaban alteraciones. En la ecocardiografía transtorácica se evidenciaba hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo sin dilatación de cavidades, con una válvula aórtica bicúspide con apertura casi vertical. Ante el fenotipo peculiar se solicitó también un estudio genético con array, exoma dirigido a fenotipo y estudio genético específico del síndrome de Silver Russell, siendo normales. Por último se realizó una serie ósea que descartó displasia ósea. Se inició tratamiento con captropil a dosis de 2mg/kg/día. En seguimiento posterior presentó un aumento progresivo de la renina (hasta un valor máximo de 336 pg/ml) y de la aldosterona (máximo de 757 pg/mL) así como un aumento progresivo de la tensión arterial que motivó la asociación de captopril con amlodipino (1mg/kg/día).

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lactante con hipertensión arterial en el contexto de un hiperaldosteronismo hiperreninémico.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

La estimulación del eje renina-aldosterona y el aumento del cociente renina/aldosterona con la introducción de un IECA, hizo sospechar de patología vasculorrenal. Finalmente se realizó un angioTAC en el que se observaba una estenosis focal en el origen de la arteria polar inferior derecha, con un calibre de 0,6 mm a dicho nivel (50% con respecto al calibre del resto del vaso), y cierto acodamiento en su trayecto más proximal (*Imagen 1 y 2*).

El paciente fue diagnosticado de hipertensión arterial secundaria a estenosis congénita de la arteria renal derecha con hiperaldosteronismo hiperreninémico asociado. Dada la rapidez del diagnóstico y del escaso período con hipertensión no se objetivaron lesiones de órgano asociadas la hipertensión. Por el momento se ha decidido continuar con tratamiento médico y vigilancia estrecha. Cuando el paciente sea algo mayor se reevaluará la posibilidad realizar un cateterismo con dilatación de la arteria renal derecha.

Imagen 1



Imagen 2



DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La hipertensión arterial en el primer año de vida es poco prevalente y su detección obliga a realizar estudios complementarios dirigidos a identificar enfermedades sistémicas, sobre todo renales y vasculares, que son las causas más frecuentes. Sin embargo esta detección es dificultosa por diversas razones. La primera es que el método medición no se adapta a la edad del niño y puede verse influido por diversos condicionantes externos (aparataje técnico, lugar de medición, llanto...), poniendo en duda los valores que se obtienen. Otra dificultad es la propia definición de hipertensión. En pediatría se define la hipertensión arterial como la presencia de presión arterial sistólica y/o diastólica persistentemente elevada por encima del percentil 95 para el sexo, edad y talla, en al menos 3 determinaciones. Al contrario de lo que ocurre en los adultos, la definición pues de hipertensión arterial en pediatría se sustenta en la distribución de la presión arterial en la población de niños sanos y no en la morbilidad asociada a un nivel concreto de presión arterial.

Por otra parte, es necesario contemplar en estos valores de referencia otros factores influyentes como son la edad gestacional, edad posnatal y edad posconcepcional, el peso al nacimiento y el peso en relación con la edad gestacional. Desde 2012 se utiliza una tabla de referencia recopilada por Dionne et al, donde se tienen en cuenta la edad gestacional, no así otros factores. Hasta el

momento actual no se han publicado datos alternativos, por lo que se mantienen como los valores de referencia en estos pacientes.

Es importante tener también en cuenta que durante el primer año de vida, las pruebas invasivas suelen requerir sedación del paciente y la mayoría suponen un nivel alto de radiación, por lo que su uso debe contemplar el riesgo-beneficio de la prueba y en muchas ocasiones se pospone hasta conseguir una edad en la que el paciente colabore, y los resultados sean fiables.

Por último, a diferencia de las sólidas indicaciones establecidas en el despistaje sistemático de HTA en atención primaria en niños a partir de los 3 años, mientras que en niños menores sólo se recomienda en aquellos casos que presentan factores de riesgo asociados. Entre estas situaciones de riesgo se encuentran el antecedente de ingreso en cuidados intensivos neonatales, las infecciones urinarias frecuentes, las cardiopatías, la ingesta de fármacos que elevan la presión arterial, las enfermedades oncohematológicas, y las enfermedades sistémicas asociadas a hipertensión (esclerosis tuberosas, neurofibromatosis...). Estos factores deben ser conocidos por los pediatras hospitalarios y de atención primaria para poder realizar un diagnóstico precoz y posteriormente filiar su etiología, con el objetivo de llevar a cabo un manejo terapéutico adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. *William B., Mancía G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Rev Esp Cardiol. 2019;72⁽²⁾:160.e1-e78*
2. *Empar Lurbe i Ferrer. La hipertensión arterial en niños y adolescentes a examen: implicaciones de las diferencias entre la guía Europea y la Americana. Anales Pediatr (Barc). 2018; 89⁽⁴⁾: 255, e1-255.e5*
3. *Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017;140:e20171904.*
4. *Lurbe E, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016;34:1887--920*
5. *Díaz Lucas R., González Clara., Ordoñez Flor A., Et al. Hipertensión arterial en el lactante. Un reto diagnóstico en pediatría. Anales Pediatr 2021; 94 ⁽²⁾: 117.e1-117.e8*

CASO CLÍNICO 25

ALTERACIONES SEGMENTARIAS ECOCARDIOGRÁFICAS. MÁS ALLA DE LA CAUSA ISQUÉMICA.

AUTORES:

(1) Gómez Ronquillo, P., (2) Roa Chamorro, R., (3) Bermúdez Jiménez, F., (2) Mediavilla García, J.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR 4 de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, (3) Especialista en Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por la infiltración de los tejidos por granulomas no caseificantes. En España se estima una incidencia de 1.36/100.000 habitantes, con un aumento de incidencia entre los 10 y 40 años y sexo femenino. La presentación clínica puede ser variable, aunque la mayoría de los pacientes presentan sintomatología respiratoria¹. Hasta un 30% de los casos tienen manifestaciones extrapulmonares, pudiendo afectar prácticamente a todos los órganos y sistemas del organismo. Un 5-10% de los pacientes tienen afectación cardíaca, pudiendo desarrollar arritmias, alteraciones de la conducción y miocardiopatía⁽²⁻³⁾.

Presentamos el caso de un varón en seguimiento en consultas de cardiología por alteraciones ecocardiográficas y prueba de estrés sugerentes de cardiopatía isquémica silente sin evidencia de alteraciones en el árbol coronario tras varias coronariografías diagnósticas.

El objetivo de la presentación de este caso consiste en describir las manifestaciones cardíacas de una enfermedad sistémica como la sarcoidosis, así como la valoración del riesgo vascular asociada a dicha entidad.

Palabras clave: Sarcoidosis cardíaca. Aneurisma ventricular. Bloqueo auriculo-ventricular.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sarcoidosis cardíaca está subestimada debido a manifestaciones atípicas o presentación subclínica. La afectación cardíaca en la sarcoidosis se estima de hasta el 10% de los casos, incrementando su prevalencia hasta en un 75% en estudios de autopsias clínicas de pacientes con sarcoidosis¹. Si bien suele presentarse en relación a una sarcoidosis sistémica, puede aparecer

de forma aislada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el bloqueo aurículo-ventricular, arritmias como taquicardia o fibrilación ventricular, insuficiencia cardiaca y muerte súbita en edad temprana. En relación a ello, la clínica más frecuente suele ser palpitaciones, síncope, disnea y otras manifestaciones relacionadas con insuficiencia cardiaca. Ésta última es menos frecuente que las arritmias y se puede presentar en forma de miocardiopatía dilatada con fracción de eyección deprimida o como miocardiopatía restrictiva con fracción de eyección preservada. Los síntomas anginosos, sin embargo, están más relacionados con enfermedad aterosclerótica que a su vez se ha demostrado con más frecuencia en pacientes con sarcoidosis debido a un estado proinflamatorio⁽³⁾.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 75 años de edad sin antecedentes familiares de interés y con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, cáncer de próstata intervenido, sin hábitos tóxicos. El paciente fue diagnosticado en el año 2000 de cardiopatía isquémica con probable infarto inferior al hallar de forma incidental alteraciones segmentarias de la contractilidad, sin un evento clínico asociado reseñable. Durante el seguimiento posterior en consulta de Cardiología, en 2003 presentó un episodio de taquicardia ventricular monomorfa sintomática.

En la anamnesis dirigida por órganos y aparatos, el paciente negaba disnea, dolor torácico, ortopnea, episodios de disnea paroxística nocturna u otra sintomatología indicativa de insuficiencia cardiaca. Tampoco refería clínica respiratoria, neurológica, digestiva, genitourinaria, dermatológica ni otra sintomatología sistémica como astenia, fiebre, pérdida de peso o artralgias.

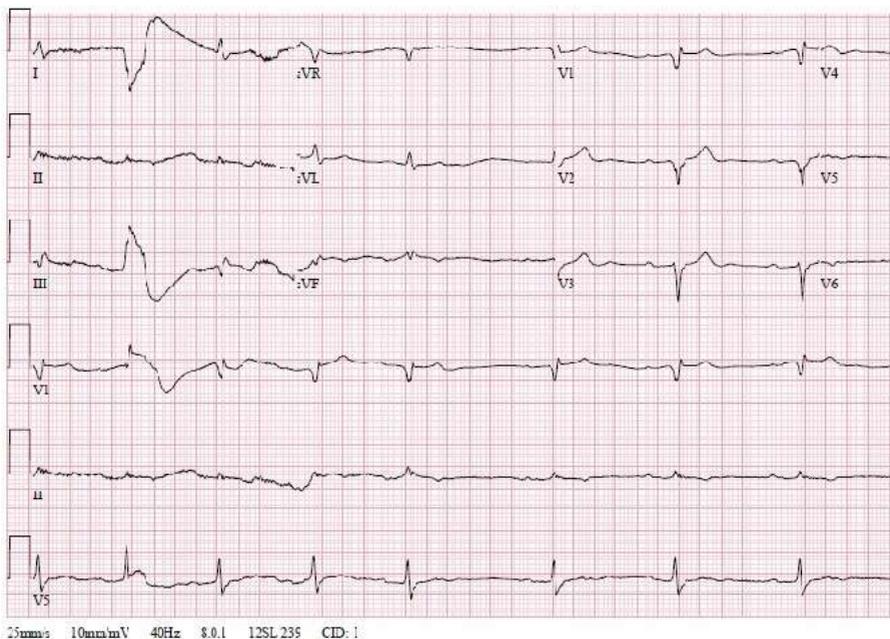
En la exploración física, presión arterial (PA) de 155/57 mmHg, frecuencia cardiaca 54 latidos por minuto y pulsioximetría del 97% a aire ambiente. Buen estado general, bien hidratado y perfundido. Exploración neurológica rigurosamente normal. En la auscultación cardiopulmonar presentó tonos rítmicos puros sin soplos ni extratonos y un murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos. La exploración abdominal fue anodina, con buenos pulsos distales, sin diferencias significativas de PA entre las cuatro extremidades.

Entre las pruebas complementarias realizadas destacaba:

- Analítica: hemograma y bioquímica general sin alteraciones incluyendo perfil fosfo-cálcico, perfil lipídico completo, proteína C reactiva, hormonas tiroideas y tiroestimulante.
- Radiografía de Tórax: Índice cardiorácico torácico normal. Ambos senos costofrénicos libres sin apreciarse infiltrados ni otros hallazgos patológicos.

- Electrocardiograma (*Imagen 1*): Rítmico a 55 latidos por minuto. Segmento PR de 300 milisegundos (mseg). Segmento QRS < 0.120 mseg. Ondas Q en derivaciones v1-v3, III, y avF. Bloqueo incompleto de Rama derecha del Haz de His.

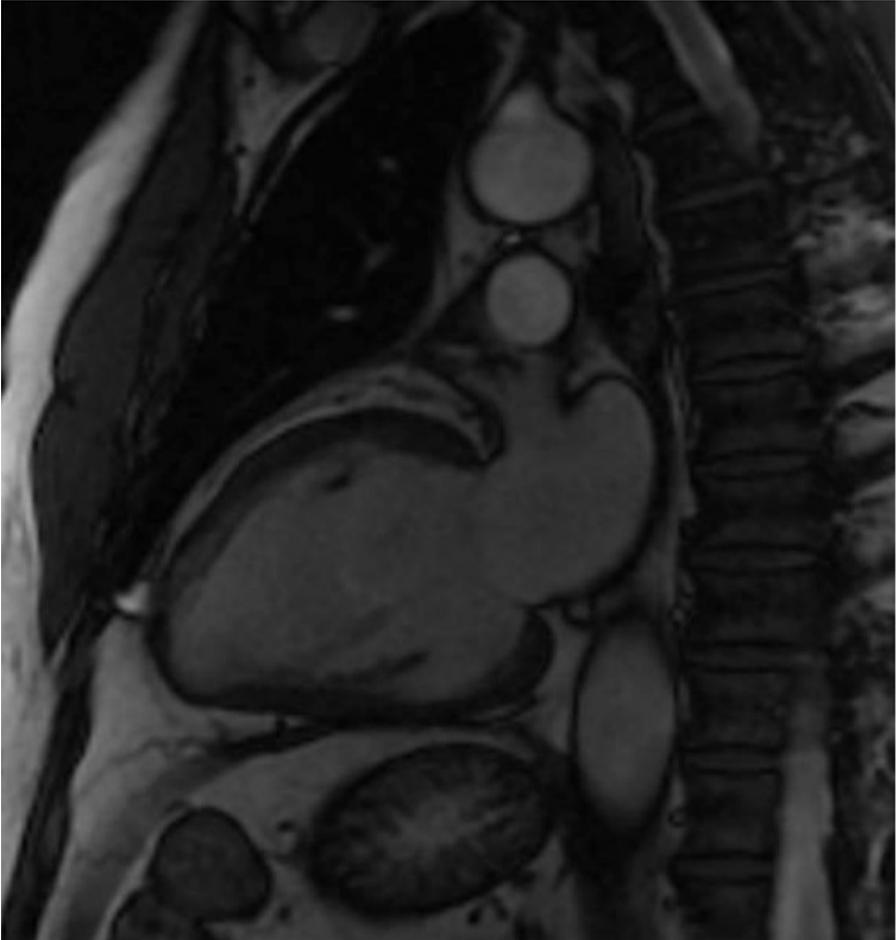
Imagen 1



Electrocardiograma con alteraciones de la conducción

- Holter de 24 horas: Ritmo sinusal a 48 lpm (latidos por minuto). Rango de frecuencias 38-86 lpm. Rachas de Taquicardia ventricular no sostenida monomorfa, la más larga de 24 latidos.
- Ecocardiograma: Ventrículo izquierdo no dilatado con fracción de eyección ligeramente deprimida. Aneurisma inferolateral basal. Cámaras derechas aparentemente normales. Sin alteraciones valvulares.
- Coronariografía: sin alteraciones de las arterias epicárdicas.
- Resonancia Magnética Cardíaca con Gadolinio (*Imagen 2*): Ventrículo izquierdo ligeramente dilatado, escara inferolateral e inferior basal media. Fracción de eyección en el límite inferior. Aurícula derecha ligeramente dilatada. Realce tardío transmural en zona de escara.

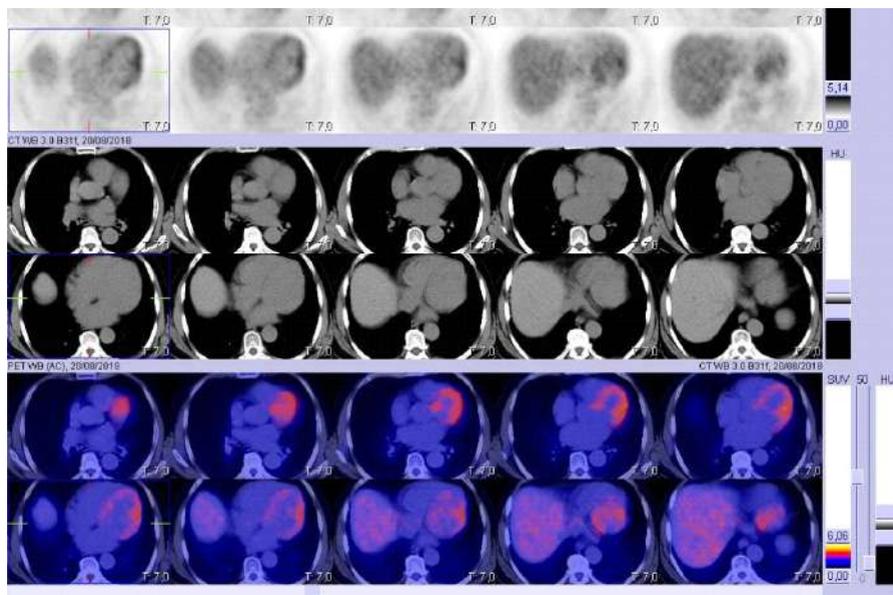
Imagen 2



Realce tardío en resonancia magnética con contraste de Gadolinio

- Tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) con Fluorodesoxiglucosa (*Imagen 3*): Focos de leve-moderada actividad metabólica que se corresponden a adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales en probable relación a patología inflamatoria/granulomatosa. A nivel cardiaco se apreciaba un aumento de metabolismo con distribución parcheada en ventrículo izquierdo de mayor intensidad en cara lateral e inferior. En el resto de la exploración no se evidenciaban otros focos hipermetabólicos.

Imagen 3



Captación Parcheada en la Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Respecto al juicio clínico inicial de nuestro paciente, teniendo en cuenta los hallazgos ecocardiográficos de escara miocárdica inferolateral y la ausencia de lesiones en el árbol coronario, se catalogó inicialmente como cardiopatía isquémica de pequeño vaso, teniéndose en cuenta además los factores de riesgo cardiovascular y epidemiología.

Sin embargo, a lo largo de los años se fueron sucediendo una serie de patología cardiológica (bloqueo auriculoventricular y episodio de taquicardia ventricular) y hallazgos en pruebas de imagen, que hicieron replantear el diagnóstico inicial teniendo en cuenta otras patologías con afectación miocárdica parcheada. En el diagnóstico diferencial se incluyó la sarcoidosis sistémica con afectación cardíaca o enfermedades por depósito tipo amiloidosis o enfermedad de Fabry.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

El evento inicial que marca la historia de nuestro paciente, comenzó en el año 2000 donde se valoró en consultas generales de cardiología tras ser deriva-

do por su médico de familia, por clínica larvada de dolores torácicos de perfil atípico. En dicha revisión se evidenció mediante ecocardiografía transtorácica un ventrículo izquierdo con fracción de eyección ligeramente deprimida y un aneurisma inferolateral basal, diagnosticándose en ese momento de infarto de miocardio inferior sin evento clínico reseñable e iniciando tratamiento médico.

En el año 2003 tras episodio presincopeal mientras practicaba deporte, se constató episodio de taquicardia ventricular monomorfa y bloqueo de rama derecha del Haz de His, por lo que se decidió realizar un estudio electrofisiológico en el que no se consiguió inducir ningún evento. Dados los hallazgos clínicos y los antecedentes del paciente, se amplió el estudio mediante ecocardiografía mostrando nuevamente un ventrículo izquierdo con aquinesia inferoposterior basal y media. Tras descartar lesiones angiográficas mediante coronariografía se decidió realizar ablación con radiofrecuencia sobre el sustrato.

Posteriormente, el paciente acudió a revisiones periódicas mostrándose asintomático, hasta que en 2008 ingresó en cardiología por angina progresiva con prueba ecografía-dobutamina positivo clínico. Ante dichos hallazgos se decidió realizar una nueva coronariografía que resultó normal, siendo finalmente diagnosticado de cardiopatía isquémica de pequeño vaso.

Durante los posteriores seguimientos y a pesar de continuar asintomático, persistieron los hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos anteriormente descritos, por lo que se decidió ampliar el estudio solicitando cardi resonancia que mostró hallazgos sugestivos de probable sarcoidosis cardiaca. Dada la sospecha diagnóstica se amplió el estudio con PET con fluorodesoxiglucosa en el que se describieron adenopatías hiliares sugerentes de enfermedad inflamatoria/granulomatosa, así como captación parcheada en ventrículo izquierdo, siendo estos patrones descritos en sarcoidosis cardiaca.

Aunque el paciente se negó a la realización de biopsia de adenopatía mediastínica, fue diagnosticado de sarcoidosis probable con afectación miocárdica por la compatibilidad tanto de la clínica (síncope, arritmias ventriculares, miocardiopatía) como de las pruebas de imagen sugerentes (Resonancia Magnética y PET con afectación ganglionar mediastínica y parcheada cardiaca).

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que puede afectar a la totalidad de los órganos y sistemas del organismo. En el caso concreto de la sarcoidosis cardiaca, se produce una afectación granulomatosa que suele afectar al septo basal, nodo auriculoventricular, His y regiones focales en la pared libre ventricular y músculos papilares. Como consecuencia a dicha afectación se produce una serie de eventos clínicos tales como bradi o taquiarritmias o insuficiencia cardiaca por afectación miocárdica parcheada.

Su prevalencia no es bien conocida ya que en muchas ocasiones está infra-diagnosticada. Sin embargo, debe sospecharse en adultos por debajo de 60 años con síncope de etiología desconocida, alteraciones de la conducción de nueva aparición sin otras causas que lo expliquen, taquicardia ventricular no atribuible a otras cardiopatías estructurales o enfermedad coronaria, así como en pacientes con miocardiopatías arritmogénicas, diastólicas o restrictivas de causa no filiada. Debe valorarse también la afectación miocárdica en todos los pacientes con diagnóstico histológico o clínico de sarcoidosis extracardiaca.

En cuanto al diagnóstico de sarcoidosis cardiaca, clásicamente se han empleado los criterios diagnósticos de la JMHW (Japanese Ministry of Health and Welfare) de 1993 que posteriormente fueron modificados en 2006 y que requerían un diagnóstico histológico con identificación de granulomas epitelioides no caseificantes bien en biopsia de miocardio o en otro órgano, acompañado de otra serie de criterios diagnósticos como alteraciones electrocardiográficas o ecográficas. Ya en 2014 la HRS (Heart Rhythm Society) establece la primera guía internacional, en la que aparece por primera vez el término de sarcoidosis cardiaca probable^{2,5,6}.

Sin embargo, dichas guías limitan el diagnóstico de sarcoidosis cardiaca aislada ya que requieren confirmación histológica y la sensibilidad de la biopsia miocárdica es baja. Por este motivo, toma especial relevancia en los últimos años el papel de la Resonancia magnética cardiaca con contraste de Gadolinio y el PET con fluorodesoxiglucosa, ya que pueden mostrar un patrón de realce indicativo de este tipo de patología, además de ser empleados para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁽⁴⁻⁸⁾.

Son varios los estudios que demuestran que hallazgos patológicos en dichas pruebas de imagen se relacionan con actividad de la enfermedad y por tanto mayor incidencia de eventos cardiovasculares y peor pronóstico.

En cuanto al tratamiento, el objetivo principal es evitar la progresión de la enfermedad incluyendo la disfunción miocárdica, así como la prevención de eventos arrítmicos y muerte súbita. Para ello debemos abordar los factores de riesgo cardiovascular, así como el tratamiento propio de la insuficiencia cardiaca y el manejo de arritmias incluyendo dispositivos como marcapasos en los bloqueos auriculo-ventriculares de alto grado y el desfibrilador automático implantable en prevención primaria o secundaria.

El tratamiento inmunosupresor está recomendado en pacientes con evidencia de actividad miocárdica en las pruebas de imagen. Los regímenes de tratamiento no están bien establecidos, aunque se recomiendan el empleo de corticoides a dosis de 60 mg/día de prednisona con un descenso progresivo hasta dosis de 10-15 mg/día durante un año. Posteriormente se debe mantener una dosis mínima de mantenimiento de 5 mg/día de prednisona. En casos de no respuesta o intolerancia a corticoides se han empleado otras terapias alternativas con metotrexato, azatioprina, infliximab^{1,6}.

Finalmente, mencionar que este tipo de paciente precisan de un seguimiento integral y estrecho, prestando especial atención en el control riguroso de factores de riesgo vascular ya que se ha demostrado una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en este tipo de pacientes.

Imagen 4

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico histológico del tejido miocárdico: Presencia de granulomas no caseificantes en el estudio histológico del tejido miocárdico sin una causa alternativa.
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico por medio de estudio invasivos y no invasivos: <ul style="list-style-type: none"> • La sarcoidosis cardiaca es "probable" si hay estudio histológico de sarcoidosis extracardiaca, se han excluido otras causas de las manifestaciones cardiacas y está presente uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía o bloqueo cardiaco que responde a esteroides con o sin inmunosupresores • Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (< 40%) no explicada • Taquicardia ventricular sostenida (espontánea o inducida) de causa no explicada • Bloqueo auriculo-ventricular de segundo grado o de tercer grado. • Captación parcheada en la tomografía cardiaca por emisión de positrones (patrón compatible con sarcoidosis cardiaca). • Realce Tardío de Gadolinio en la resonancia magnética cardiaca (patrón compatible con sarcoidosis cardiaca). • Captación de galio positiva (patrón compatible con sarcoidosis cardiaca).

Criterios diagnósticos de sarcoidosis cardiaca propuestos por la HRS (Heart Rhythm Society)

BIBLIOGRAFÍA

1. R. Blankstein, MD, L. T. Cooper, Jr. MD. Management and prognosis of cardiac sarcoidosis. Disponible en: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (acceso en febrero 2021).
2. R. Blankstein, MD, G. C Stewart, MD. Clinical manifestations and diagnosis of cardiac sarcoidosis. Disponible en: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido en febrero 2021).
3. T. E King, Jr. MD. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. Disponible en UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (acceso en febrero 2021).
4. Hwang IC, Bang JI, Yoon YE, Lee WW. Myocardial Positron Emission Tomography for Evaluation of Cardiac Sarcoidosis: Specialized Protocols for Better Diagnosis. J Cardiovasc Imaging. 2020 Jan;28:e24.
5. E. Bargagli, A. Prasse. Sarcoidosis: a review for the internist. Intern Emerg Med 13, 325–331 (2018).
6. J.L Rodríguez García, M. Aguilera Saldaña, J. Arévalo Serrano. Grupo Científico DTM. Diagnóstico y tratamiento médico. Edición 2015, p 2231-2235.
7. Seward JB, y Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. J Am Coll Cardiol, 2010; 55:1769-1779.
8. F. García-Gallego, M Bret- Zurita, C. García-Quero. Sarcoidosis cardiaca: diagnóstico por resonancia magnética con contraste. Revista española de Cardiología. Vol.61. Núm.7. P 784-786 (2008).

CASO CLÍNICO 26

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: UNA PESADILLA INTERMINABLE

AUTORES:

(1) Blázquez Roselló, S., (2) Martín Alcalá, C., (3) Hidalgo Martín, B., (4) Fernández Pérez, P., (5) polaina rusillo, m., (5) GARCÍA CORTÉS, M.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR NEFROLOGÍA COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN, (2) Residente de 1er año de Nefrología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén, (3) Residente de 4º año de Nefrología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén, (4) Residente de 2º año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Felipe. Jaén, (5) Especialista en Nefrología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Varón de 48 años, con antecedentes familiares de madre con HTA y padre con ACV hemorrágico a los 75 años (anticoagulado con sintrom) y SAOS, derivado a consulta de Nefrología por HTA de difícil control con varios fármacos. En la analítica solicitada inicialmente se objetiva hipopotasemia así como de alcalosis metabólica. Se intenta optimizar el tratamiento antihipertensivo pero mantiene cifras tensionales altas a pesar de combinarse cinco fármacos. Además, presenta ginecomastia dolorosa con espironolactona así como también con eplerenona. Se solicita despistaje de hiperaldosteronismo primario objetivándose una aldosterona plasmática y un cociente de concentración aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática (ALD/ARP) elevados. En el TC abdominal se observan nódulos hipodensos en ambas glándulas adrenales compatibles con adenomas, la gammagrafía objetiva mayor actividad en la glándula izquierda sugiriendo aldosteronoma izquierdo. Se decide completar el estudio con un muestreo venoso de las venas adrenales, y de los datos obtenidos se deduce que la vena suprarrenal derecha no fue canalizada adecuadamente, por tanto el resultado no es concluyente pero es sugestivo de lateralización izquierda. Se propone adrenalectomía izquierda ante el mal control y el efecto adverso presentado con antialdosterónicos, que el paciente acepta. Tras la cirugía, persisten datos de hiperaldosteronismo primario en la bioquímica y el estudio hormonal, así como el difícil manejo de la tensión arterial.

Palabras clave: Hiperaldosteronismo primario, Sampling, 11-C-metonidato

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es una causa prevalente de HTA secundaria. Se caracteriza por una secreción inadecuada de aldosterona para el estado de sodio, con pérdida de respuesta reguladora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). La hiperplasia suprarrenal bilateral es responsable del 60% de los casos, y el adenoma productor de aldosterona (APA) del 35%. Otras formas menos frecuentes son la hiperplasia suprarrenal unilateral, el carcinoma adrenal, formas familiares...1,2,3.

La identificación del HAP y su tratamiento es crucial, pues el riesgo cardiovascular es mayor que en otros pacientes (edad, sexo, grado HTA...) con HTA esencial^{1,4}. Debe descartarse en casos de HTA resistente o severa, HTA con hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos, HTA e incidentaloma suprarrenal, HTA y SAOS, HTA con historia familiar de HTA o ACV en jóvenes, y HTA con familiares de primer grado con HAP^{1,2}.

El despistaje se realiza mediante la determinación del cociente ALD/ARP: un cociente elevado ($>20\text{-}30$ ng/dl/ng/ml/h) con una concentración de aldosterona elevada (>15 ng/dl) sugiere el diagnóstico. Para la determinación del ratio deben suspenderse los antagonistas de la aldosterona 4 semanas antes, y si es factible se aconseja la suspensión de otros antihipertensivos salvo calcioantagonistas no dihidropiridínicos, alfa-bloqueantes e hidralazina, que no afectan al eje RAA. Además, hay que corregir la hipopotasemia para evitar falsos negativos. Salvo en casos de hipopotasemia espontánea, niveles bajos de renina plasmática y concentración plasmática de aldosterona $>20\text{ng/dl}$; se requiere confirmación diagnóstica mediante pruebas que demuestren la falta de supresión de la aldosterona. Existen cuatro opciones, ninguna Gold Standard: sobrecarga salina intravenosa, sobrecarga oral de sodio, test del captopril y test de la fludrocortisona¹.

Establecido el diagnóstico de HAP, debemos diferenciar las formas unilaterales (adenoma, hiperplasia o carcinoma), con tratamiento quirúrgico; de la hiperplasia bilateral. La TC es el estudio inicial pero, dada la frecuencia de incidentalomas no funcionantes tras los 35 años, una lesión bilateral no excluye el adenoma funcionante. Asimismo, adenomas de $<1\text{cm}$ pueden pasar desapercibidos. El cateterismo de venas suprarrenales es la técnica de referencia para diferenciar afectación unilateral de bilateral, pero es invasiva. Solo debe realizarse en candidatos a cirugía para confirmar enfermedad unilateral si la TC es normal, muestra anomalías bilaterales o muestra anomalía unilateral en pacientes mayores de 35 años. Si existe lateralización, se indica la adrenalectomía, que cura la HTA en un 50-60% y mejora el control en el resto, así como corrige la hipopotasemia, y reduce la morbi-mortalidad cardiovascular^{1,4,5}. El tratamiento médico con antialdosterónicos o amiloride es electivo en la hiperplasia bilateral y en el HAP unilateral en los casos de pacientes desestimados para cirugía^{1,3}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 48 años, sin AMC, con antecedentes familiares de madre con HTA y padre con ACV hemorrágico a los 75 años (anticoagulado con sintrom) y SAOS; y con antecedentes personales de dislipemia y HTA. En Diciembre del 2016 es derivado por su MAP a consulta de Nefrología por HTA de difícil manejo en tratamiento con Lercanidipino 10mg/24h, Ramipril 10mg/24h e Hidroclortiazida 50mg/24h, habiendo presentado efectos secundarios con algún antihipertensivo (edemas con amlodipino). A su valoración por primera vez en consulta, presentaba TA 157/96 mmHg, un IMC=30 y la exploración física (auscultación cardio-respiratoria, exploración neurológica, abdominal, pulsos periféricos, estado volémico) era rigurosamente normal. El paciente tampoco aquejaba ninguna sintomatología. Se solicita en dicho momento una analítica general en la que presenta perfiles lipídico, renal y hepático normales. Destaca solamente el hallazgo de hipopotasemia (K 2.7 mEq/L), así como alcalosis metabólica con Bicarbonato 33 mmol/L. Se intenta optimizar el tratamiento antihipertensivo del paciente, que es valorado periódicamente los meses siguientes en consulta de HTA, llegando a emplearse Atenolol 100 mg, Doxazosina 8mg, Olmesartán 40mg/Hidroclortiazida 25mg, Espironolactona 50-100 mg; a dosis plenas, sin conseguir con ello un adecuado control de la TA (cifras superiores a 140/90mmHg). Además, presenta ginecomastia dolorosa con espironolactona que limita dicho tratamiento, siendo sustituido por eplerenona, que también provoca este efecto adverso.

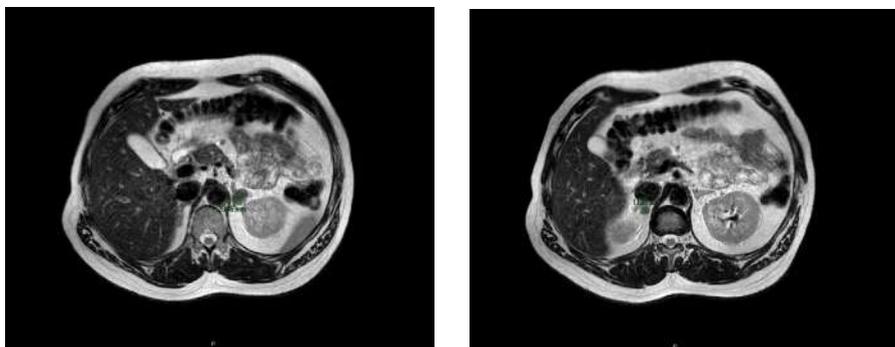
Ante la situación de HTA refractaria y la presencia de alcalosis metabólica e hipopotasemia, se solicitó despistaje de hiperaldosteronismo primario y, simultáneamente, estudio TC abdominal. El estudio hormonal muestra elevación de los valores de aldosterona (30.66 ng/dl), con ARP de 1,7 ng/ml/h y un cociente ALD/ARP de 17.89 ng/dl/ng/ml/h. En el TC abdominal sin contraste, “se observan nódulos hipodensos en ambas glándulas adrenales, de contornos bien definidos, probablemente adenomas, de 10x15 mm en la derecha y de 17x20 mm en la izquierda (*imagen 1*)”. Se realiza además Resonancia Magnética, observándose imágenes superponibles: “Nódulo adrenal izquierdo de 18 mm (*imagen 2*) con pérdida de señal en la secuencia fuera de fase compatible con adenoma. Se identifica otro adenoma en la adrenal derecha de 12 mm (*imagen 3*)”. Se solicita a continuación una gammagrafía de glándulas suprarrenales con I-colesterol para valorar funcionalidad de los nódulos visualizados con TC, en la que se observa “captación bilateral del radiofármaco en todas las imágenes, aunque con patrón asimétrico (2>1), siendo la actividad más intensa en la suprarrenal izquierda, y aumentando la diferencia progresivamente”, siendo estos hallazgos sugerentes de adenoma suprarrenal izquierdo.

Imagen 1



TC abdominal (proyección coronal). Nódulo suprarrenal izquierdo.

Imagen 2 y 3



RMN (proyección transversal). Nódulo adrenal izquierdo y derecho

Las imágenes sugieren afectación bilateral, pero siendo el paciente mayor de 35 años, se decide realizar la técnica de muestreo venoso (técnica “sampling”) de ambas venas suprarrenales, para detectar una posible lateralización susceptible de cirugía. No obstante, el sampling resultó no concluyente (*Imagen 4*): los resultados mostraban que no se había cateterizado correctamente la vena suprarrenal derecha aunque el gradiente bruto de aldosterona sugería lateralización izquierda. A pesar de las dudas diagnósticas, se propuso al paciente la adrenalectomía izquierda, con el objetivo de mejorar el control de la TA y suspender el tratamiento con espironolactona, que causaba efectos adversos muy limitantes para la actividad diaria del paciente. Tras la cirugía y el estudio anatómo-patológico de la pieza se concluye que se trata de un adenoma cortical suprarrenal.

Imagen 4

Extracción de muestra venosa suprarrenal		
Derecha:	ALDOSTERONA(pg/mL)	CORTISOL(µg/dL)
Menos de 5 min.	1620	26.8
Mas de 30 seg.	2460	35.6
Mas de 15 min.	3740	46.7
Mas de 30 min.	3930	43.8
Izquierda		
Menos de 5 min.	4790	20.3
Mas de 30 seg.	16330	450
Mas de 15 min.	>20000	>630
Mas de 30 min.	>20000	>630
Periferica		
Menos de 5 min.	412	13.2
Mas de 30 seg.	380	13.0
Mas de 15 min.	1011	21.0
Mas de 30 min.	1330	24.2

Muestreo de venas suprarrenales

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se trata de un paciente con diagnóstico de Hiperaldosteronismo primario. El diagnóstico diferencial se debe realizar con los distintos subtipos de HAP: Hiperplasia suprarrenal bilateral o unilateral, APA, carcinoma adrenal productor de aldosterona, formas familiares de HAP. Las formas familiares no ocupan nuestro trabajo, pues el estudio genético inicialmente se plantea en pacientes muy jóvenes (menos de 20 años) con HAP o cuando existe historia familiar de HAP o de ACV hemorrágico antes de los 40 años.

Como el paciente presenta afectación bilateral en la TC, se realiza sampling de venas suprarrenales con estimulación con ACTH, con resultado no concluyente pero sugestivo de afectación unilateral izquierda. Tras adrenalectomía izquierda, el estudio anatómo-patológico de la pieza quirúrgica concluye que se trata de un adenoma cortical suprarrenal.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Después de la cirugía, el paciente presenta transitoriamente una mejoría del control de la TA, precisando solo 1-2 fármacos hipotensores. No obstante, tras cinco meses de seguimiento vuelve a presentar tensiones altas (TA (155/95 mmHg), necesitando nueva escalada terapéutica; y en analítica extraída en dicho punto se objetiva hipopotasemia (K 2.7 mEq/L) con Na elevado (147 mEq/L) y bicarbonato elevado (33.6 mmol/L), además de una aldosterona nuevamente elevada en sangre (43.3 ng/dl) con ARP 1,74 ng/ml/h y un cociente ALD/ARP de 24.9 ng/dl/ng/ml/h. El estudio se realizó estando el paciente en tratamiento con Losartán 100mg, además de Hidroclorotiazida 25mg y Amlodipino 5mg. En estudios posteriores, se sigue observando la misma tendencia (*Tabla 1*). Actualmente se encuentra en tratamiento con múltiples fármacos (Amiloride 5mg/ Hidroclorotiazida 50mg cada 24h, Olmesartán 40mg/Amlodipino 5mg cada 24h y Doxazosina 4 mg cada 24h), con cifras tensionales en torno a 140/90 mmHg.ç

Tabla 1

	Aldosterona (ng/dl)	ARP (ng/ml/h)	ALD/ARP (ng/dl/ng/ml/h)
16/1/2017	68.8		
26/3/2018	30.66	1.71	17.89
ADRENALECTOMÍA IZQUIERDA (31/5/18)			
3/12/2018	43.3	1.74	24.9
1/3/2019	46.8	1.22	38.4
2/2/2021	64.6	2.72	23.75

Estudio hormonal de HAP antes y después de adrenalectomía

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El "sampling" de venas adrenales es la técnica de referencia para demostrar afectación unilateral y por tanto indicación quirúrgica en el HAP. Cuando se correlaciona la información del estudio TC con la del cateterismo de venas suprarrenales existe una importante discordancia. Si la decisión terapéutica solo se basase en la TC, entre el 14-25% de pacientes serían intervenidos a pesar de una secreción bilateral, y entre el 19-22% de pacientes se beneficiarían de cirugía por ser realmente una

secreción unilateral. No obstante, el sampling es una técnica invasiva no exenta de complicaciones, y por ello en determinadas ocasiones (pacientes menores de 35 años con imagen unilateral en TC/RM compatible con APA y con hipopotasemia espontánea y exceso de aldosterona) no es indispensable realizarlo para indicar la cirugía. Además, presenta un inconveniente de gran relevancia, que es la dificultad a la hora de canalizar la vena suprarrenal derecha, por su menor calibre con respecto a la izquierda y por la existencia de variantes anatómicas. Esto supone que los resultados sean operador-dependientes, resultando fundamental la experiencia del radiólogo en la técnica, lo cual hace que el procedimiento sea poco accesible. Como consecuencia, en un importante porcentaje de casos los resultados no son concluyentes (como en el caso presentado), y la decisión terapéutica resulta compleja incluso llegados a tal punto en el proceso diagnóstico^{1,5}.

Este caso clínico nos reafirma lo importante que resulta basar la decisión de cirugía en el HAP en estudios fiables del origen del mismo. También pone de manifiesto los inconvenientes que presenta el cateterismo y muestreo de venas suprarrenales: la complejidad que supone este procedimiento diagnóstico y la consecuente dificultad de acceder a un estudio sampling fidedigno. El fracaso de la cirugía en nuestro paciente puede deberse a la existencia de una hiperplasia suprarrenal bilateral o, más probablemente, a la existencia de un aldosteronoma en la glándula adrenal contralateral (si se tratase de hiperplasia bilateral, habríamos esperado una mejoría en cierta medida en cuanto al control de la tensión arterial).

Por todo ello, sería conveniente el desarrollo de nuevas técnicas de imagen o pruebas funcionales que contribuyan al estudio del foco de un hiperaldosteronismo primario, superando los inconvenientes que ofrece el sampling de venas suprarrenales. En cuanto a la gammagrafía con yodocolesterol, en la que se depositó gran esperanza por valorar la funcionalidad de eventuales nódulos en las adrenales, la captación es muy pobre en adenomas menores de 1.5 cm de diámetro, y actualmente se considera de poca utilidad⁷. Recientemente se ha investigado la utilidad del PET-TAC con 11-C-metomidato, un inhibidor de la 11 -hidroxilasa y la aldosterona sintasa⁶. Su papel en la evaluación del subtipo de HAP debería ser estudiado con esmero pudiendo aportar gran beneficio a la población con HAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Funder J, Carey R, Mantero F, Murad M, Reincke M, Shibata H et al. *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101⁽⁵⁾:1889-1916.
2. Santamaría R, Gorostidi M. *Hipertensión arterial secundaria*. *Nefroplus*. 2015;7⁽¹⁾:11-21.
3. Rodríguez M, Jiménez L, Rosillo M, García A. *Differential diagnosis of primary aldosteronism*. *Elsevier*. 2017;10⁽³⁾:148-153.

4. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6⁽¹⁾:41-50.
5. Kempers M, Lenders J, Van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151⁽⁶⁾:329-337.
6. Burton T, Mackenzie I, Balan K, Koo B, Bird N, et al. Evaluation of the Sensitivity and Specificity of ¹¹C-Metomidate Positron Emission Tomography (PET)-TC for Lateralizing Aldosterone Secretion by Conn's Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97⁽¹⁾:100-109.
7. Powlson A, Gurnell M, Brown M. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22⁽³⁾:150-156.

CASO CLÍNICO 27

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL: MÁS ALLÁ DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA.

AUTORES:

(1) Segura Aumente, J., (2) Carrillo Bailén, M., (3) Puentes Chiachio, M.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de 1 año de Cardiología. Hospital Universitario de Jaén, Jaén, (2) Residente de 4º año de Cardiología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén, (3) Especialista en Cardiología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Varón de 82 años, fumador activo y con antecedente de hipertensión arterial (HTA) de larga data que, aunque estaba bien controlada con tratamiento domiciliario, ha requerido de reducción reciente de medicación antihipertensiva por hipotensión arterial. Valorado por Cardiología en 2016 por disnea siendo diagnosticado de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección ligeramente deprimida e hipertrofia septal asimétrica en ecocardiografía, solicitándose posteriormente resonancia cardíaca magnética para completar estudio, que confirmó los hallazgos descritos previamente pero sin poder realizarse secuencias de realce tardío por mala colaboración del paciente. Desde entonces no acude a seguimiento en las consultas. En Diciembre de 2020 acude a urgencias por aumento progresivo de su disnea habitual junto con edemas en miembros inferiores y ortopnea, encontrándose a nuestra valoración en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA). El paciente es ingresado en planta de cardiología por insuficiencia cardíaca descompensada, donde evoluciona de forma lenta pero favorable tras instauración de tratamiento hospitalario. Durante su ingreso destaca hipertensión arterial que obliga a seguir reduciendo dosis de antihipertensivos. Además, entre otras pruebas complementarias, se solicita una nueva ecocardiografía transtorácica objetivando datos que orientan a probable miocardiopatía infiltrativa con disfunción sistólica moderada biventricular. Tras estos hallazgos, se solicita gammagrafía de esqueleto con tecnecio-99m, siendo un estudio altamente sugestivo de amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR-CA).

Palabras clave: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, amiloidosis cardíaca attr.

INTRODUCCIÓN

La IC es un síndrome clínico complejo, caracterizado por un conjunto de síntomas (disnea, edemas maleolares, ortopnea...) y signos (crepitantes, reflejo hepatoyugular, aumento de la presión venosa yugular...), que son consecuencia del deterioro estructural y funcional del llenado ventricular o de la eyección de sangre⁽¹⁾.

Es una de las causas más frecuentes de ingreso de los pacientes mayores de 65 años en los países desarrollados, siendo una patología en alza debido, entre otras causas, a una mayor esperanza de vida poblacional⁽²⁾.

La IC se clasifica en tres grupos en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): conservada (FEVI \geq 50%), reducida (FEVI $<$ 40%) e intermedia (FEVI 40-49%).

Entre las causas de IC con FEVI conservada o intermedia se encuentran distintas etiologías que en algunos pacientes es difícil de discernir dada la pluriopatología asociada y su posible concomitancia. Entre las más comunes, se encuentran la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica y las miocardiopatías infiltrativas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 82 años, fumador de 2 puros diarios, obeso y con HTA de larga data bien controlada con tratamiento domiciliario (carvedilol 6.25 mg, losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg y furosemida 40 mg) con necesidad de reducción de medicación antihipertensiva las últimas semanas por episodios de hipotensión ortostática. Como otros antecedentes personales de interés, carcinoma de colon intervenido en 2009 y actualmente en remisión; enfermedad tromboembólica venosa y tromboembolismo pulmonar en el año 2016, desde entonces en tratamiento con sintrom. Aceptable calidad de vida.

Valorado por Cardiología en el año 2016 por disnea, siendo diagnosticado de IC con FEVI ligeramente deprimida y con hipertrofia septal asimétrica severa, con posterior realización de resonancia magnética para mejor filiación del caso, que confirmó los hallazgos descritos previamente pero sin poder realizarse secuencias de realce tardío por mala colaboración del paciente. Sin revisiones posteriores por parte de Cardiología, ya que el paciente deja de acudir a consulta.

En 2020 acude a urgencias en situación de insuficiencia cardíaca aguda descompensada, con empeoramiento de su disnea habitual hasta hacerse de reposo, en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), ortopnea y edemas en miembros inferiores. En urgencias, se realiza electrocardiograma (ECG) con hallazgo de fibrilación auricular (FA) no conocida previamente, con respuesta ventricular controlada. Tras tratamiento y estabilización en área de observación, ingresa en planta de Cardiología para continuar estudio y tratamiento de IC.

Exploración física

Tensión arterial: 110/50 mmHg; Frecuencia cardíaca 98 latidos por minuto, afebril, saturación oxígeno 94% con gafas nasales 4L/min.

Regular estado general, consciente, orientado y colaborador, taquipneico al habla. Palidez cutánea. Obeso.

Auscultación cardiopulmonar: Arrítmico, tonos apagados, sin soplos audibles. Murmullo vesicular disminuido global, con crepitantes hasta campos medios pulmonares bilaterales.

Abdomen globuloso, con edema de pared con fóvea en regiones declives.

Edemas en piernas hasta muslos, con lesiones crónicas tróficas en ambas pantorrillas.

Pruebas complementarias

- ECG: FA a 93 latidos por minuto, eje izquierdo, QRS de 140 milisegundos. Bloqueo bifascicular (bloqueo completo de rama derecha del haz de His + hemibloqueo anterior izquierdo). (Imagen 1)
- Radiografía de tórax: Cardiomegalia. Pinzamiento de ambos senos costofrénicos. Redistribución vascular, líquido en cisuras. (Imagen 2)
- Análítica general: Hemograma normal; Coagulación: TP 15.4 segundos (60%), INR 1.43, Dímero D 1064 ng/mL; Bioquímica: Glucemia 109 mg/dL, Proteínas totales 6.8 g/dL, Creatinina 2 mg/dL, urea 155 mg/dL, Filtrado Glomerular 34 mL/min, Sodio 159 mEq/dL, Potasio 6.5 mEq/dL, Calcio corregido 10.1 mg/dL, Magnesio 2.8 mg/dL. NT proBNP 13074 pg/mL.
- Proteinograma: Albúmina 3.5 g/dL (50.8%), Alfa-1 globulina 0.4 g/dL(6.5%), Alfa-2 globulina 1.0 g/dL (14%), beta globulina 0.9 g/dL (12.7%). Cadenas Kappa libres 3.14 mg/dL, Cadenas lambda libres 2.62 mg/dL.
- Bioquímica orina 24 horas: albúmina/creatinina 431.8 mg/g, proteína 998 mg/24h, albúmina 531 mg/24h. Cadenas kappa libres 0.4 mg/dL, Cadenas lambda <0.22 mg/dL.
- Ecocardiograma transtorácico: Aurícula izquierda severamente dilatada (diámetro 56.83mm). Ventrículo izquierdo no dilatado (con volúmenes reducidos) y con grosor parietal severamente aumentado (septo 25.68mm/pared posterior 26.63mm) de forma concéntrica con aspecto de miocardio infiltrado e hipoquinesia global. Función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida en grado ligero (FEVI biplanar 46%). Llenado ventricular izquierdo monofásico.

Relación E/e' elevada. Válvulas sin alteraciones orgánicas ni funcionales significativas (insuficiencia mitral ligera). Insuficiencia tricuspídea ligera con baja probabilidad de hipertensión pulmonar. Ventrículo derecho no dilatado, disfuncionante. No se observa derrame pericárdico. Vena cava inferior dilatada y sin colapso inspiratorio fisiológico (*Imagen 3 y 4*).

- Gammagrafía de esqueleto selectiva en dos o tres fases (Tc99m.Difosfonato): En las imágenes obtenidas se identifica captación anómala del radiotrazador en miocardio, de carácter difuso y elevada intensidad, siendo significativamente superior a la ósea (grado 3). Estudio cuantitativo en la imagen precoz (60 min p.i), obteniéndose un valor para el índice miocardio/contralateral de 2,3 (positivo para amiloidosis ATTR igual o > 1,5). Estudio altamente sugestivo de amiloidosis cardiaca ATTR (*Imagen 5*).

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Cardiopatía hipertensiva
- Miocardiopatía infiltrativa
- Miocardiopatía hipertrófica.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Tras instauración de tratamiento en planta de Cardiología, el paciente evoluciona de forma lenta, pero favorable. Seguía con tendencia a hipotensión arterial por lo que se redujo el tratamiento antihipertensivo. Se solicita nuevo ecocardiograma transtorácico para completar estudio que es altamente sugestivo de miocardiopatía infiltrativa con disfunción biventricular. Con estos hallazgos, y ante la sospecha de amiloidosis como primera opción diagnóstica, se solicita analítica sanguínea y de orina con cadenas ligeras para descartar amiloidosis AL, que resultan negativas y gammagrafía de esqueleto con tecnecio-99m, siendo un estudio altamente sugestivo de ATTR-CA. Tras mejoría clínica el paciente es dado de alta con tratamiento y cita de revisión en consulta de cardiopatías hereditarias de nuestro centro. Ante la FA de novo, cumple criterios para anticoagulación permanente (CHA₂DS₂VASc 6, HAS-BLED 3), iniciando anticoagulantes orales de acción directa (ACOD); se opta por estrategia de control de frecuencia.

Tratamiento al alta: Bisoprolol 1,25 mg; Apixaban 5 mg, Omeprazol 20 mg, Furosemida 40 mg (en régimen flexible), Alopurinol 100 mg, Calcifediol 266 mcg, Lorazepam 1 mg, Paracetamol 1 g, Metamizol 575 mg, Prednisona 30 mg.

Diagnóstico final: insuficiencia cardiaca aguda descompensada con disfunción sistólica biventricular. Miocardiopatía infiltrativa. Amiloidosis cardiaca ATTR. Fibrilación auricular no valvular de novo.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

La ATTR-CA es considerada una enfermedad rara con mal pronóstico, aunque en los últimos años, las mejoras en el diagnóstico y las terapias emergentes están cambiando esta creencia⁽³⁾.

La amiloidosis transtirretina se clasifica en tipo salvaje o variante familiar-hereditaria, dependiendo de si hay una mutación presente en el gen TTR. La TTR está compuesta por 4 proteínas monoméricas, que se unen formando un tetrámero. Se produce en los hepatocitos y funciona transportando la tiroxina y la proteína fijadora del retinol. Las mutaciones en esta proteína (en el tipo familiar) o los cambios con el envejecimiento (tipo salvaje) dan como resultado una inestabilidad y plegamiento incorrecto de la misma produciéndose agregación de fibrillas amiloides. Cuando estas fibrillas se depositan en el miocardio provocan una miocardiopatía restrictiva, con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y arritmias^(3,4).

El amiloide puede infiltrarse en cualquier estructura cardíaca. Por lo general, el depósito aumenta el grosor de la pared ventricular, lo que provoca una disminución gradual de la distensibilidad que conduce a una disfunción diastólica grave. Por lo tanto, la ATTR-CA se ha incluido tradicionalmente como una causa de miocardiopatía restrictiva. Aunque es una causa de IC con FEVI preservada, la ATTR-CA no debe sospecharse exclusivamente en estos pacientes, porque, a medida que avanza el depósito de amiloide, la función contráctil empeora y, en consecuencia, la ATTR-CA puede asociarse con diferentes grados de disfunción sistólica⁽⁵⁾.

La prevalencia de ATTR-CA no se conoce bien, ya que esta enfermedad está muy infradiagnosticada. En una encuesta de pacientes con amiloidosis ATTR, casi el 30% de los pacientes consultaron a más de cinco especialistas diferentes antes de recibir el diagnóstico correcto. A menudo, se cataloga erróneamente como cardiopatía hipertensiva o miocardiopatía hipertrófica (MCH). Tanto es así que en pacientes diagnosticados de MCH mayores de 80 años, se ha visto que hasta un 25% de ellos están mal diagnosticados y en realidad se trata de amiloidosis cardíaca. De ahí la importancia de sospechar esta enfermedad y no asumir que, si en un paciente hipertenso se objetiva hipertrofia ventricular izquierda, se trata de una cardiopatía hipertensiva^(3,6).

Aunque el síntoma más frecuente de la ATTR es la insuficiencia cardíaca⁽⁵⁾, hay varias “señales” que también deben hacernos pensar en esta enfermedad, como son las manifestaciones neurológicas (disfunción autonómica, neuropatía sensitivo-motora periférica que empieza distal y posteriormente proximal; síndrome del túnel carpiano), ortopédicas (estenosis del canal lumbar, rotura del tendón largo del bíceps), gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, pérdida

de peso inexplicable...) y también diferentes grados de bloqueo cardíaco con necesidad de implante de marcapasos^(3,4,5,7).

La FA es una arritmia muy presente en estos pacientes. La FEVI por ecocardiografía bidimensional suele reducirse ligeramente, como fue el caso de nuestro paciente⁽⁹⁾.

En cuanto al diagnóstico la biopsia endomiocárdica es el Gold estándar, que es aproximadamente 100% sensible para detectar ATTR-CA, aunque requiere experiencia especializada y no está exenta de complicaciones. También se puede realizar una biopsia extracardiaca de un órgano afectado que, si es positiva en presencia de hallazgos ecocardiográficos típicos, es suficiente para el diagnóstico. La gammagrafía ósea con radionúclidos es muy utilizada para el diagnóstico sin biopsia. Se evalúa bien, con una puntuación visual semicuantitativa dónde el grado 0 es captación cardíaca y normal de las costillas; el grado 1 es captación cardíaca menor que costillas; el grado 2 es cardíaco igual a la captación de las costillas; y el grado 3 es cardíaco mayor que la captación de las costillas o por valoración cuantitativa dónde relación corazón/tórax $>1,5$ indica sospecha de amiloidosis. Una vez se realiza el diagnóstico de ATTR-CA se debe realizar la secuenciación del gen TTR para ver si existe una mutación, y en este caso, la variante exacta. Si se encuentra una mutación, se debe ofrecer cribado a los familiares de primer grado y asesoramiento genético^(3,5).

En cuanto al tratamiento, hay que realizar un manejo médico de la insuficiencia cardíaca utilizando con cuidado o evitando fármacos que causen hipotensión como los IECAS/ARAI, especialmente en pacientes con disfunción autonómica concomitante. Los bloqueadores de calcio no dihidropiridínicos están contraindicados en estos pacientes por riesgo de bloqueo cardíaco de alto grado (además del inotropismo negativo). A medida que avanza ATTR-CA, los pacientes se vuelven intolerantes a los medicamentos con efecto reductor de la presión arterial y pueden requerir la adición de midodrina para la hipotensión sintomática. En cuanto al tratamiento de la fibrilación auricular en estos pacientes es importante saber que la amiloidosis aumenta el riesgo de tromboembolismo, incluso en ritmo sinusal, por lo que en estos pacientes se debe iniciar la anticoagulación al primer signo de FA, independientemente de la puntuación CHADs-VASc. Los datos sobre el uso de la ablación con catéter son limitados, pero menos efectivos que en la aurícula no infiltrada con amiloide^(3,6).

Están surgiendo varios agentes nuevos entre ellos que actúan como estabilizadores del homotetrámero TTR abordando el paso limitante de la velocidad en la formación de amiloide (como Tafamidis o Diflunisal), o silenciando el gen TTR limitando así la producción de TTR por el hígado (como Patisiran o Inotersen)^(3,6).

Con la aparición de estas nuevas terapias, esta enfermedad se está transformando en una enfermedad tratable; pero para ello, es esencial el diagnóstico temprano de la misma para obtener el máximo beneficio terapéutico⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. Zipes D, Libby P, O. Bonow R, L. Mann D, F. Tomaselli G, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine*. 10th ed. Elsevier 2016. pp 473.
2. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general Española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041–9
3. Griffin JM, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis: A treatable form of heart failure with a preserved ejection fraction. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31⁽¹⁾:59–66.
4. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;7;142⁽¹⁾:e7-e22.
5. González-López E, López-Sainz A, García-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
6. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;23;21⁽¹⁾:198.
7. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J; Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21⁽¹⁾:5-9.

CASO CLÍNICO 28

¿HEMÓLISIS SECUNDARIA A HTA Ó HTA SECUNDARIA A HEMÓLISIS?

AUTORES:

(1) Casas González, C., (2) Toledo Rojas, R., (3) Del Pozo Alvarez, R., (2) GUTIERREZ VÍLCHEZ, E., (4) Leon Fradejas, M., (2) Martin Reyes, G.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente 4º año Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga, (2) Especialista en Nefrología. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga, (3) Residente de 2º año de Nefrología. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga, (4) Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Universitario Regional de Málaga. Málaga

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de un varón de 42 años, sin antecedentes personales de interés que ingresa por insuficiencia renal de curso subagudo junto a hipertensión arterial severa de difícil control y anemia. Al ingreso, requirió antihipertensivos intravenosos, posteriormente control subóptimo de presión arterial. Se realizó biopsia renal compatible con nefropatía hipertensiva. Sin embargo, la persistencia de anemia con datos de hemólisis, la aparición de plaquetopenia y la detección en microscopía electrónica de alteraciones en la membrana fenestrada del endotelio.

glomerular, nos lleva a orientar el caso como un síndrome hemolítico urémico atípico con hipertensión severa secundaria.

La relevancia de este caso recae en el diagnóstico diferencial entre hipertensión arterial severa que puede inducir de forma secundaria anemia hemolítico microangiopática, frente a síndrome hemolítico urémico primario que se presenta con hipertensión arterial severa. Es crucial esta diferenciación, ya que en el caso de éste último se dispone de un tratamiento dirigido, capaz de frenar la cascada del complemento, lo que deriva en mejoría de función renal y control de presión arterial.

Palabras clave: hipertensión arterial secundaria, microangiopatía trombótica y eculizumab.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) maligna se define como una elevación de la presión arterial (PA) rápidamente progresiva acompañada de retinopatía grado III/IV en el

fondo de ojo. El principal factor para la malignización de la HTA esencial es el mal cumplimiento o el abandono del tratamiento. Puede asociar afectación multiorgánica con compromiso cardíaco, cerebral y renal principalmente. Hasta un 20-40% de los casos, puede cursar con datos de anemia hemolítica microangiopática, debido a la lesión del endotelio por el marcado incremento de la presión intravascular⁽¹⁾. Son casos en los que la HTA severa es causa de un SHU secundario.

Por otro lado, destacar que el SHU atípico (SHUa) o primario, debido a una disrregulación en los factores de complemento, cursa frecuentemente, hasta en el 65% de los pacientes, con HTA severa o maligna⁽²⁾. En estos casos, el tratamiento precoz con eculizumab ha supuesto un cambio espectacular en la supervivencia renal y de los pacientes.

La diferenciación entre estos dos procesos puede resultar difícil en muchos casos. De hecho, existen en la literatura, series en las que hasta un 75% de casos catalogados inicialmente como HTA maligna, incluso estudiados con biopsia renal, presentaban una alteración hereditaria del complemento⁽³⁾, de manera que se trataba de casos de SHUa con HTA severa secundaria. El correcto diagnóstico diferencial entre estas entidades es fundamental ya que las implicaciones en cuanto al tratamiento son importantes. Ante un caso de HTA maligna que causa un SHU secundario el tratamiento indicado es el control óptimo de la PA. Sin embargo, ante un caso de SHUa primario el tratamiento de elección, además del control de la PA, es eculizumab.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Cefalea de varios días de evolución.

Antecedentes familiares

Padre falleció a los 42 años de edad, desconoce el motivo.

Madre y 5 hermanos sanos.

1 Hermano falleció a los 29 años de edad, desconoce el motivo.

Antecedentes personales

Varón de 42 años natural de Nigeria, de raza negra, viviendo en España desde hace 10 años.

Sin antecedentes personales de interés y sin ningún tratamiento crónico.

Enfermedad actual

Acude a urgencias de nuestro centro para proseguir estudio de insuficiencia renal. Refería ingreso, en las semanas previas, en Milán mientras se encontraba en dicha ciudad de vacaciones, por HTA severa y deterioro de función renal con

creatinina (Cr) plasmática al ingreso de 2 mg/dl. Tras cinco semanas de ingreso, el paciente solicitó alta voluntaria para continuar estudio en nuestro hospital.

Aportaba informe del ingreso, dónde había iniciado estudio para despistaje de HTA secundaria. La función renal se deterioró progresivamente hasta alcanzar Cr 8 mg/dl, fue atribuida a nefropatía hipertensiva. Se le había indicado tratamiento antihipertensivo con 3 fármacos con regular cumplimiento.

A su llegada a nuestro centro, presentaba HTA severa en torno 190/110mmHg, fracaso renal severo con Cr 10,2 mg/dl y anemia.

Exploración física

A su llegada cifras de PA 190/110 mmHg, FC 85 lpm. Eupneico en reposo sin trabajo respiratorio con Saturación de oxígeno basal 99%.

Buen estado general, consciente, orientado y colaborador, bien hidratado y perfundido.

Auscultación cardíaca: rítmico con soplo sistólico polifocal. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: blando y depresible sin dolor a la palpación abdominal ni signos de irritación peritoneal. No soplo abdominal.

Miembros inferiores: sin edemas y con pulsos pedios conservados. No signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias:

- Radiografía de tórax: no cardiomegalia, no derrame pleural ni infiltrados pulmonares.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal a 80 lpm, sin alteraciones agudas de la repolarización.
- Analítica al ingreso: Hemoglobina 8.8 g/dl; Plaquetas 156.000; Creatinina 10.2 mg/dl; Iones en rango. Perfil hepático dentro de la normalidad. PCR 10 ng/ml. Coagulación sin alteraciones con tiempo protrombina 95%. Sistemático de orina con 2+ proteínas, 1+ hematíes y en el sedimento microhematuria (66 eritrocitos por campo).
- Proteinuria en orina de 24 horas: 1100 mg.
- Test de coombs negativo. Lactato deshidrogenasa (LDH) elevada (484 U/L) y haptoglobina disminuida (<8).
- Frotis de sangre periférica: presencia de 3% de esquistocitos.

- Estudio inmunológico: inmunoglobulinas normales, proteinograma normal, ANAs negativos, ANCA negativos y anticuerpos anti membrana basal glomerular negativos. Complemento C3 ligeramente disminuido con C4 normal.
- Niveles de ADAMTS-13 normales.
- Metanefrinas en orina en rango normal.
- Perfil tiroideo normal. Actividad de renina plasmática, aldosterona y niveles de cortisol normales.
- MAPA realizado durante el ingreso (en ese momento 6 fármacos antihipertensivos orales): PA media 149/89 mmHg; PA diurna 150/92 mmHg y PA nocturna 147/83 mmHg.
- Fondo de ojo: compatible con retinopatía hipertensiva grado II.
- Ecografía doppler-renal: ambos riñones de tamaño normal, con buena diferenciación cortico-medular, sin dilatación de la vía urinaria. Doppler sin signos de estenosis de la arteria renal bilateral.
- Angio-TC renal: sin imágenes compatibles con estenosis de arteria renal.
- TC con suprarrenales normales.
- Ecocardiograma: Hipertrofia de ventrículo izquierdo severa. Función sistólica de ventrículo izquierdo conservada. Disfunción diastólica grado I.
- Estudio funcional del complemento normal.
- Biopsia renal (*Figura 1*): muestra con 48 glomérulos, 2 globalmente esclerosados y el resto bien conservados. Predominan lesiones de daño vascular con engrosamiento de la íntima y reducción de la luz vascular. No se observa necrosis fibrinoide. Inmunofluorescencia: depósitos de C4d en arteriolas. Microscopía electrónica: fusión de la membrana fenestrada de las células endoteliales (muy sugestivo de microangiopatía trombótica).

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea el diagnóstico diferencial entre HTA severa con síndrome hemolítico urémico secundario frente a síndrome hemolítico urémico primario con HTA secundaria.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Evolucionó con control subóptimo de cifras de PA, que se confirmó en MAPA, a pesar de 6 fármacos antihipertensivos y dieta hiposódica durante el ingreso. A lo largo del ingreso evoluciona con anemización progresiva con necesidad de transfusiones y descenso lento y oscilante de plaquetas. Al mes de ingreso

alcanza plaquetopenia máxima de 77.000. Así mismo, dado el fracaso renal severo y progresivo inició tratamiento con hemodiálisis periódicas.

Se constató anemia hemolítica microangiopática (anemia y plaquetopenia con LDH elevada, presencia de esquistocitos en sangre periférica y haptoglobina indetectable) persistente y oscilante a pesar de cifras de PA no totalmente controladas pero bastante aceptables.

La biopsia renal no mostraba, en técnica habituales, las lesiones más típicas de SHUa como son la presencia de dobles contornos, mesangiólisis y microtrombos. Las lesiones observadas fueron el engrosamiento de la pared arteriolar e importante reducción de luces vasculares que se presenta en la nefropatía hipertensiva pero también en la microangiopatía trombótica (MAT) vascular, un subtipo histológico de SHUa. Fue el estudio ultraestructural con la microscopía electrónica, el que mostró fusión a nivel de la membrana fenestrada de las células endoteliales, lesiones no específicas pero más sugestivas de SHU.

Tanto la presentación clínica con HTA asociada a fracaso renal agudo severo, como los datos analíticos con anemia hemolítica microangiopática persistente a pesar de la mejoría de la PA, y finalmente histológicos (fusión de la membrana fenestrada de las células endoteliales) nos permitieron establecer el diagnóstico de SHUa complicado con HTA severa.

Con ésta orientación, solicitamos estudio genético de los factores del complemento y se inició tratamiento con eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la activación del factor de complemento C5 y la formación del complejo de ataque a la membrana, causante de la lisis celular en éstos pacientes.

Tras tres meses de tratamiento, se controló la actividad hemolítica, se normalizó LDH, desaparecieron los esquistocitos de sangre periférica y se normalizaron las cifras de hemoglobina y plaquetas. Además comenzó a mejorar el control de la PA con reducción progresiva del número de antihipertensivos. Mejoró la función renal quedado independiente de hemodiálisis.

Actualmente, continua seguimiento en consulta general con creatinina 1.5 mg/dl y eGFG 55ml/min. No ha vuelto a presentar parámetros de hemólisis y presenta cifras de PA bien controladas con 3 fármacos antihipertensivos. Se ha solicitado estudio genético para detectar mutaciones del complemento que continua pendiente de resultado en la actualidad, un resultado positivo nos permitiría confirmar el diagnóstico.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El diagnóstico diferencial entre HTA severa con SHU secundario frente a SHUa con HTA secundaria puede resultar difícil. Sin embargo, es crucial y de gran importancia desde el punto de vista clínico.

Determinadas claves nos pueden orientar en el diagnóstico diferencial. En este sentido, un reciente estudio ha podido demostrar que tan solo un pequeño porcentaje (5%) de pacientes con HTA severa o maligna desarrollan de forma secundaria anemia hemolítica microangiopática⁽²⁾, aunque en pacientes de raza negra este porcentaje puede ser más elevado⁽⁴⁾. Por lo general, son pacientes de mayor edad y frecuentemente con un diagnóstico previo de HTA. El fracaso renal agudo suele ser menos severo y tiende a mejorar tras el control tensional, así como la hemólisis.

Por el contrario, los pacientes con SHUa suelen ser más jóvenes, con un fracaso renal agudo o subagudo severo con necesidad incluso de iniciar hemodiálisis. La inmensa mayoría de pacientes presenta HTA severa/maligna, sin causa aparente y de difícil control. Con frecuencia la hemólisis es más severa y persistente. Además, el fracaso renal progresa a pesar de mejorar las cifras de PA. Finalmente, el tratamiento con eculizumab logra controlar o mejorar significativamente las cifras de PA, la hemólisis y el fracaso renal.

Los únicos estudios de laboratorio que nos pueden resultar orientadores para el diagnóstico, además de los datos de hemólisis, serían la detección de alteraciones en el estudio funcional del complemento y/o presencia de mutaciones genéticas de los factores reguladores del complemento. No obstante, la ausencia de mutaciones o la normalidad del estudio funcional del complemento no nos permite descartar un SHUa, ya que el 30-50% de los casos tienen un estudio normal⁽⁵⁻⁸⁾.

Para establecer el diagnóstico de SHUa nos basamos en datos clínicos y analíticos. No es necesaria la confirmación histológica. Sin embargo, en casos con escasa expresión hematológica, como ocurrió en nuestro paciente, puede resultar útil. Las lesiones histológicas renales pueden ser variables y afectar preferentemente a los glomérulos (MAT glomerular) o a las pequeñas arterias (MAT vascular), en éste último caso, las alteraciones son indistinguibles histológicamente de las lesiones vasculares observadas en la nefropatía hipertensiva.

Nuestro caso ejemplifica la dificultad para diferenciar los casos de HTA severa/maligna complicada con anemia hemolítica microangiopática del SHUa o primario, de presentación clínica similar. Para el diagnóstico diferencial nos apoyamos en determinados datos clínicos y de laboratorio.

Considerando que estudios actuales, a diferencia de series clásicas, encuentran que la HTA severa que se complica con SHU secundario es muy infrecuente. La principal sospecha clínica ante un caso de HTA severa, fracaso renal agudo y anemia hemolítica microangiopática debe ser un SHUa, principalmente en pacientes jóvenes con un fracaso renal agudo severo, que no mejora a pesar de mejorar el control de la PA, como en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van de Born BJ, Honnebieer UP, Koopmans RP, Van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005;45:246-51.
2. Cavero T, Arjona E. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2019;96:995-1004.
3. Timmermans S, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 2017;91:1420-25.
4. Larsen C, Wilson JD, Best-Rocha A, et al. Genetic testing of complement and coagulation pathways in patients with severe hypertension and renal microangiopathy. *Mod Pathol*. 2018;31:488-94.
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35:421-47.
6. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol*. 2015;67:31-42.
7. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-87.
8. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V et al. Haemolytic uremic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681-96.

CASO CLÍNICO 29

ACCIDENTES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS DE REPETICIÓN EN PACIENTE CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR.**AUTORES:**

(1) Fernández criado, j., (2) Cantero nieto, l., (2) Fernández ojeda, r., (2) Gómez morales, l., (3) Bravo domínguez, p., (4) Galán azcona, m.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) Residente de 1 er año de Medicina de Familia, Hospital San Juan de Dios, (2) Especialista en Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla, (3) Residente de 2º año de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla, (4) Residente de 1er año de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos. Sevilla

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de una mujer de 57 años con antecedentes personales de varios factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico, hábitos tóxicos, poliglobulia secundaria a tabaquismo activo, la cual ha presentado accidentes isquémicos transitorios (AIT) de repetición hasta en cuatro ocasiones en los últimos 5 años con recuperación espontánea y estudios previos completos sin hallazgos.

Ante la recurrencia de un nuevo episodio, se procede a ingreso para estudio donde se objetiva una oclusión completa de la arteria carótida interna (ACI), con presencia de una rama colateral que supe flujo, optándose por un tratamiento médico. Se replantea el caso, y a pesar de la alta carga vascular que podría justificar el cuadro, se incide en posible síndrome de hiperviscosidad como factor añadido. Se realiza estudio de poliglobulia siendo diagnosticada tanto de síndrome de apnea hipopnea de sueño (SAHOS), como de síndrome mieloproliferativo crónico (Policitemia vera) con alteración a nivel molecular del gen JAK-2.

Palabras clave: AIT, Síndrome Mieloproliferativo crónico, Sahos, HTA, JAK2.

INTRODUCCIÓN

La policitemia vera es una alteración hematológica poco frecuente, encuadrada dentro de los Síndromes mieloproliferativos crónicos, caracterizada por una síntesis de células de la estirpe mieloide de forma desmesurada, que puede afectar a distintos sistemas que se vean comprometidos por la hiperviscosidad

sanguínea, como fenómenos tromboticos, patología vascular, alteración sistémica de la tensión arterial, hemorragias...

Se trata de una enfermedad rara con una incidencia de cinco casos por millón de habitantes, afectado principalmente a mujeres de mediana edad, que presentan una alteración a nivel molecular del gen que codifica la proteína tirosinquinasa JAK-2 (V617F) como origen.

En un caso clínico que curse con elevación de niveles de hemoglobina crónica y afectación neurológica vascular de repetición, como el que nos ocupa se debe plantear como un posible diagnóstico diferencial.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años, de la cual constan como antecedentes personales, hipertensión desde hace 5 años controlada con un fármaco, dislipemia, hiperuricemia y síndrome metabólico asociado. Ha presentado en los últimos 5 años hallazgos hematimétricos de hemoglobinas entorno a 180 g/L con diagnóstico presuntivo de poliglobulia secundaria. Desde 2017, ha sufrido cuatro episodios de AITs, sin hallazgos en estudios previos y con pérdida de seguimiento. Como hábitos tóxicos, es fumadora activa de 20 cigarrillos/día, bebedora de 3 UBE/día. En la actualidad se encuentra realizando tratamiento con Omeprazol 20 mg, Losartan 50 mg, Acetilsalicílico ácido 100 mg, Simvastatina 40 mg, Lorazepam 1 mg y Alopurinol 100 mg. Respecto a los antecedentes familiares destacan madre fallecida por Mieloma Múltiple a los 60 años y padre por Ictus a los 71 años.

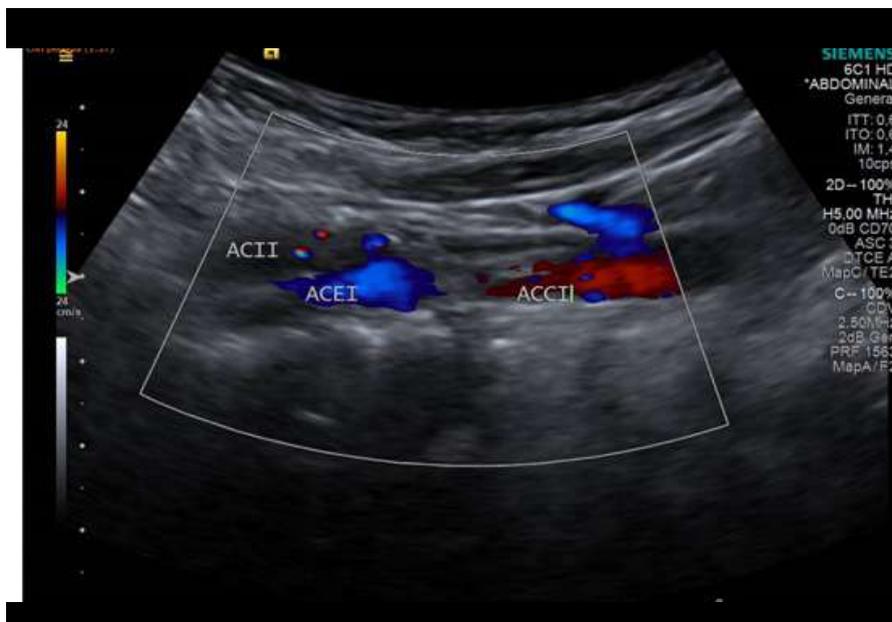
Acude al Servicio de Urgencias, por presentar pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho desde hace 12 horas. En la exploración física, presentaba una presión arterial de 167/85 mmHg, con frecuencia cardiaca de 65 latidos por minuto (lpm). Destacaba en la exploración neurológica, una pérdida leve de fuerza del brazo (4/5) y pierna derecha (4/5) en comparación con la contralateral, con sensibilidad conservada, con una valoración en la escala de NIHSS de 0 puntos en el momento actual. Resto de la exploración sin hallazgos.

En urgencias, se solicitaron varias pruebas complementarias. Análiticamente destacaba una hemoglobina de 186 g/L, hematocrito del 50%, Volumen corpuscular medio de 107,6 fL, y Plaquetas de $509.00 \times 10^9/L$. La coagulación se encontraba dentro de rango y la Bioquímica presentaba función renal y hepática normales. Dentro del perfil lipídico destacaba un Colesterol 251 mmol/L (Colesterol LDL 159 mg/dl y colesterol HDL 55 mg/dl) y Triglicéridos 251 mmol/L. Como prueba de imagen se solicitó inicialmente un TAC sin contraste donde se informa: Lesión quística de 8 mm adyacente a los núcleos lenticulares dere-

chos, sin edema ni efecto masa. La lesión es sugestiva de quiste porencefálico secundario probablemente en relación a isquemia previo.

Teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente y los hallazgos actuales, se decide ingreso en planta para realizar nuevo estudio. Se solicitaron en un principio, para valorar el árbol vascular, una Ecografía Doppler de troncos supra aórticos donde se objetivo, que ambas carótidas presentaban placas de aterosclerosis calcificadas, en ambas bifurcaciones carotídeas y la estenosis que condiciona no es hemodinámicamente significativa en el sistema derecho pero en el izquierdo, es una oclusión completa o si hay flujo, no es identificable por esta técnica. Arterias vertebrales permeables con flujo arterial a dirección normal (*Imagen 1*).

Figura 1



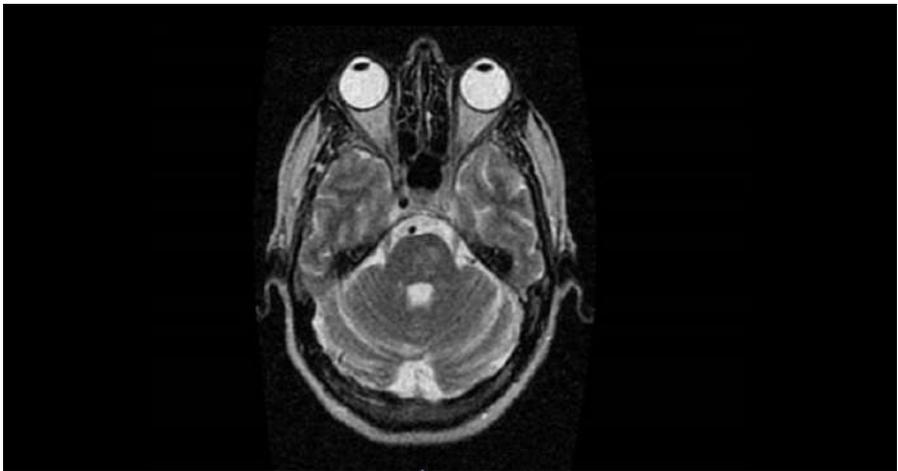
Se completo estudio con un Angio-TC de Cráneo, comprobándose una oclusión completa de la ACI del lado izquierdo prácticamente desde su origen que se extiende hasta su boca componente intracraneal, estando repermeabilizada la ACM del lado izquierdo a través de la arteria comunicante anterior (*Imagen 2*).

Figura 2



La Arteria carótida derecha con alguna placa ateromatosa parcialmente calcificada sin signos de estenosis significativa. Seguidamente se amplía con una Resonancia nuclear magnética que objetiva un pequeño foco de isquemia lacunar en región capsulo ganglionar izquierda. Imagen nodular de 9 milímetros sin gliosis que nos sugiere dilatación del espacio de Virchow (*Imagen 3*).

Figura 3



Ampliando el estudio y tratando de descartar posibles afectaciones cardiológicas a nivel estructural y eléctrico se solicitó una Ecocardiografía transtorácica, donde no se evidencian alteraciones estructurales, con FEVI preservada, y un Holter electrocardiográfico de 24 horas, donde se objetiva un trazado en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca media de 85 lpm. Extrasistolia supraventricular y ventricular muy aislada. Sin rachas, ni pausas significativas, tampoco se objetivan ondas P bloqueadas.

Ante los hallazgos persistentes de poliglobulia, con histórico de valores de hemoglobina de hasta 22 g/L, se solicitaron pruebas de laboratorio para descartar causa primaria, encontrándonos una eritropoyetina (EPO) normal y una homocisteína muy elevada de 57,12 $\mu\text{mol/L}$. Se solicitó, estudio de coagulación especial, proteinograma, TSH y parámetros de autoinmunidad que fueron normales.

Continuando con el estudio complementario se realizó un estudio polisomnográfico, como posible causa de poliglulubia secundaria, encontrándose un Índice de Apnea-Hipopnea de 16/h por lo que se concluye un SAHOS moderado.

Atendiendo a los resultados, se sospecha una posible poliglobulia primaria y solicitamos estudio genético molecular para confirmar el diagnóstico de sospecha, resultando JAK2 positivo, confirmando la presencia del síndrome mieloproliferativo crónico.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se nos plantea un caso complejo donde una paciente joven con alto riesgo vascular, presenta una obstrucción completa de la arteria carótida interna izquierda. Se realiza un diagnóstico diferencial con los distintos factores etiológicos que cursen como posibles desencadenantes de una afectación vascular en una paciente joven: Aterosclerosis, embolismo (Cardiopatía isquémica, alteraciones del ritmo y función cardíaca), Vasculopatías no arterioesclerosas inflamatorias (origen autoinmune y/o infeccioso) y no inflamatorias (traumatismos, disecciones, anomalías congénitas), coagulopatías (déficit de proteína S, estados protrombóticos, síndrome antifosfolípido, síndrome de hiperviscosidad (policitemia, hiperhomocisteinemia...), neoplasias y tóxicos.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

En el momento actual la paciente se encuentra asintomática, no ha referido nuevos cuadros neurológicos, se ajustó tratamiento para el control de sus factores de riesgo indicando doble antiagregación y aumentando potencia de la estatina. Se añadió, Clopidogrel 75 mg y se cambió Simvastatina por Atorvastatina 80 mg. Se inicia además Hidroxiurea 500 mg por parte de Hematología

y terapia con CPAP nocturna. Al alta, mantiene revisión en las consultas de Neurología, Medicina Interna y realiza seguimiento en Rehabilitación.

Se concluye como diagnóstico final: Enfermedad cerebrovascular crónica con estenosis completa de arteria carotídea interna derecha de causa multifactorial, en paciente con síndrome mieloproliferativo crónico (Policitemia vera), hipertensión, SAHOS, dislipemia y síndrome metabólico asociados.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

Los accidentes isquémicos de repetición son una patología muy prevalente que se caracteriza por la falta de aporte de flujo sanguíneo a una zona del cerebro durante un breve periodo de tiempo y que cursa con una recuperación de la afectación en la hora siguiente al episodio. Los factores causantes y mecanismos patogénicos son muy diversos y por norma suelen confluír varios como desencadenantes del evento.

El caso que presentamos se trata de una mujer joven con AITs de repetición, con estudios previos completos sin un claro foco desencadenante, que tras profundizar se confirma la presencia de un síndrome mieloproliferativo crónico (Policitemia vera), asociado a otros múltiples factores como posibles causantes del cuadro. En este sentido es importante correlacionar la rareza del caso con el origen multifactorial y la dificultad para concretar el posible origen del mismo.

El mecanismo causal de la Policitemia vera, encuadrada dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos no está claramente establecido, aunque los recientes estudios si concuerdan un hallazgo en el 90% de los casos de una alteración en la proteína que codifica el gen tirosín-kinasa JAK (V617F)¹ el cual produce una sensibilización de los precursores eritroides a la acción de la eritropoyetina (encontrándose en pruebas analíticas en torno a valores normales o bajos). Recientes hallazgos mencionan en menor frecuencia alteraciones en la proteína calreticulina (CALR) y la proteína adaptadora linfocítica (LNK).

El mecanismo patogénico desencadenante de la lesión vascular a nivel carotídeo y la clínica neurológica acompañante del caso que nos ocupa, no está claramente establecido y parece ser de origen multifactorial, aunque cobra mayor importancia la policitemia vera² como posible factor principal, dado el aumento de la masa celular de la sangre y el consiguiente enlentecimiento circulatorio, el cual puede producir hiperviscosidad sanguínea, siendo la trombosis³ la principal causa de muerte. Por otro lado es importante la vigilancia estrecha hematimétrica para evitar la degeneración de la enfermedad en una mielofibrosis o leucemia.

Atendiendo a las pruebas complementarias de confirmación, no existe ninguna prueba absoluta en el momento actual, pero si resultan de gran valor la combinación de las pruebas de imagen centrados principalmente en la RMN y el Angio-TAC, junto con los hallazgos analíticos donde se objetivan niveles de EPO normales y elevación de la Homocisteína. El estudio molecular del gen JAK-2, destaca como prueba altamente sugestiva para orientar el diagnóstico.

Las medidas terapéuticas en esta situación se basan en el tratamiento antiagregante y la terapia revascularizadora⁵. En el caso particular de la paciente que nos ocupa, se planteó el caso con Neurocirugía y Radiología intervencionista para valorar tratamiento invasivo, pero dada la oclusión completa de la ACI y la presencia de ramas colaterales que suplían flujo, se desestimó, optando por tratamiento médico, seguimiento estrecho de las tensiones y controles analíticos periódicos. Finalmente se consiguió ajustar el tratamiento médico en función de los hallazgos, con doble antiagregación (Clopidogrel 75 mg y AAS 100 mg), estatinas a dosis máximas (Atorvastatina 80 mg), terapia citoreductora con Hidroxiurea 500 mg, y CPAP domiciliaria nocturna⁴.

Como marcador evolutivo y pronóstico es de relevancia el control de los factores de riesgo modificables⁶ y la prevención⁷ del desarrollo de los mismos junto con una valoración periódica del hemograma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina Vega L , Hernández Nieto L , Salido Ruíz E , Álvarez-Argüelles Cabrera H. *Comprehensive clinical, molecular and histopathological analysis of bone marrow in chronic myeloproliferative neoplasia*. *Rev Clin Esp*. 2019 Nov;219⁽⁸⁾:440-44.
2. Sanahuja J, Martí-Fabregas J, Martí-Vilalta J L. *Carotid thrombus and cerebral infarction as the initial clinical manifestation of polycythemia vera*. *Neurologia*. 2005 May;20⁽⁴⁾:194-6.
3. Artoni A, Bucciarelli P, Martinelli I. *Cerebral thrombosis and myeloproliferative neoplasms*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Nov;14(11):496.
4. Christopher D, Holty J. *Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis?* *Respir Med*. 2017 Sep;130:27-34.
5. Vidale S, Agostoni E. *Endovascular Treatment of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis of Efficacy and Safety*. *Vasc Endovascular Surg*. 2017 May;51⁽⁴⁾:215-219.
6. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. *Stroke prevention--medical and lifestyle measures* . *Eur Neurol* . 2015 Jan;73(3-4):150-7.
7. Diener H, Hankey G. *Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar*. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21;75(15):1804-18.

CASO CLÍNICO 30

ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL BILATERAL EN UN CASO DE SÍNDROME DE LERICHE**AUTORES:**

(1) del Pozo Álvarez, R., (2) Moliz Cordón, C., (1) Muñoz Sánchez, A., (2) Cerdá Vilaplana, C.

CENTRO DE TRABAJO:

(1) MIR. Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga., (2) FEA. Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Presentamos el caso de una mujer de 66 años con antecedente a destacar de síndrome de Leriche intervenido con bypass aortobifemoral e hipertensión arterial de reciente diagnóstico en tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Debuta con crisis hipertensivas de repetición y fallo renal agudo con creatinina sérica de 3.8 mg/dL. Se realiza diagnóstico radiológico por tomografía computarizada con contraste de estenosis de arterial renal bilateral y riñón derecho atrófico sobre el que se descarta tratamiento. Se procede entonces a angioplastia con stent con buenos resultados y con resolución del cuadro agudo del deterioro renal. Al alta de su ingreso hospitalario presenta una insuficiencia renal moderada en mejoría progresiva y resolución de la hipertensión arterial refractaria en tratamiento con un solo fármaco. El diagnóstico definitivo es de infarto renal agudo secundario a estenosis de arteria renal bilateral en contexto de síndrome de Leriche, un caso infrecuente.

Palabras clave(3): Hipertensión arterial, estenosis de arteria renal, síndrome de Leriche.

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo renal es una entidad rara. Establecer el diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica, dado lo inespecífico de la sintomatología y de los hallazgos de laboratorio^{1,2}. Suele presentarse como dolor lumbar repentino, cortejo vegetativo y a veces anuria si la afectación es bilateral. Además del deterioro de la función renal puede observarse leucocitosis y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH). El diagnóstico requiere demostrar mediante pruebas de imagen la ausencia de flujo renal.

La oclusión aguda de arteria renal constituye una emergencia médica que requiere una intervención rápida que permita recuperar la viabilidad del parénquima renal. Las opciones de tratamiento incluyen la terapia anticoagulante y fibrinólisis además de la trombectomía. Más recientemente y cada vez con mayor frecuencia se opta por tratamiento endovascular³.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 66 años con antecedentes de alergia a betalactámicos, quinolonas y contraste yodado, fumadora activa desde temprana edad, historia de ángor torácico estudiado por Cardiología con ecocardiograma y SPECT cardíaco sin hallazgos de coronariopatía; y un episodio de neumotórax espontáneo hace más de diez años. A destacar diagnóstico en 2006 de síndrome de Leriche, tratado quirúrgicamente mediante bypass aortobifemoral y en seguimiento por Cirugía Cardiovascular, con último control radiológico abdominopélvico y de miembros inferiores (MMII) en 2019 por resonancia magnética (RM), observándose permeabilidad de la prótesis y flujo distal bilateral no comprometido.

La paciente tenía una historia reciente, desde el verano, de diagnóstico de hipertensión arterial, con asistencia en área de urgencias hospitalarias con motivo de consulta de crisis hipertensiva hasta en dos ocasiones y cifras de presión arterial (PA) de hasta 220/110 mmHg. Inicialmente en tratamiento con enalapril y reforzado con hidroclorotiazida tras la segunda crisis hipertensiva. Fue derivada a Nefrología desde Atención Primaria por hallazgo analítico de deterioro de la función renal con creatinina (Cr) sérica de 1.53 mg/dL y filtrado glomerular (FG) estimado por CKD-EPI de 35 mL/min/1.73m², cuando su función renal previa era normal. En esta consulta se realizó ajuste de tratamiento antihipertensivo asociando triple terapia con antagonista de la angiotensina II (ARA-II), calcioantagonista dihidropiridínico y diurético tiazídico. También se solicitó analítica de control y ecografía doppler de riñón bilateral, cuyo informe no llega a ser visto por el especialista por demora en la cita de revisión y con hallazgos en doppler de flujo parvus tardus intrarrenal bilateral, con zonas de shunt en riñón derecho y patrón de alta resistencia; signos compatibles con estenosis de arteria renal.

En este periodo, la paciente acudió a Urgencias de nuestro hospital por clínica de recorte de diuresis de unas dos semanas de evolución y oligoanuria de unas 48 horas, astenia generalizada, disgeusia y náuseas. Interrogando a la paciente asociaba además pérdida de peso corporal de unos 7 Kg en los últimos meses y edematización progresiva de MMII. No había tomado antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ni productos de herboristería que recordara, aunque en su historia de farmacia tenía prescripción reciente de AINE y nitrofurantoína por un episodio de cistitis. Su PA estaba controlada en torno a 140-150/80-90 mmHg. Negaba cefalea, visión borrosa, clínica respiratoria o abdominal adicional. Tampoco había presentado fiebre.

A su llegada a Urgencias se encontraba hipertensa con PA sistólica >200 mmHg y control progresivo tras administración de una dosis de amlodipino y de doxazosina. Afebril y eupneica en reposo. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos y

pulmonar sin ruidos patológicos con buena ventilación. Abdomen no doloroso y MMII edematizados con fóvea hasta tercio distal de tibia.

En analítica urgente destacaba fallo renal agudo con Cr 3.83 mg/dL (FG 12) y urea 131 mg/dL. Hemograma estable. No presentaba alteraciones iónicas ni elevación de reactantes de fase aguda. En orina presentaba 1+ hematíes y 2+ proteínas con cuantificación de cociente proteinuria/creatinuria de 643 mg/g. Se amplió más tarde en la analítica LDH y creatinquinasa, ambos en rango de normalidad.

En este momento se interconsultó con Nefrología para valoración de la paciente.

JUICIO CLÍNICO Y/O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dados los antecedentes conocidos de la paciente, con factores de riesgo cardiovascular y síndrome de Leriche intervenido, así como episodios de repetición de crisis hipertensivas de novo, deterioro progresivo y rápido de la función renal y doppler renal compatible con estenosis arterial, el juicio clínico más probable era de fallo renal agudo oligoanúrico secundario a estenosis de arteria renal bilateral. No podían descartarse otras causas de deterioro de función renal hasta completar el estudio, como lesión aguda de órgano diana en contexto de emergencia hipertensiva o etiología parenquimatosa relacionada con una glomerulonefritis rápidamente progresiva o una nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica en contexto de consumo de fármacos.

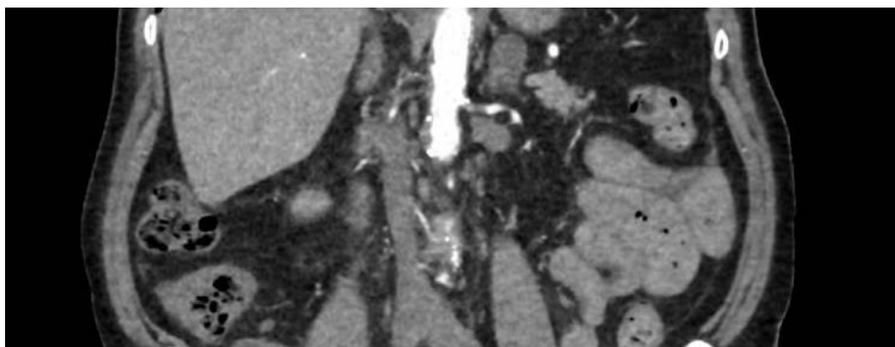
EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO FINAL

Con el fin de descartar la estenosis de arteria renal se consensuó con el equipo de Radiología realizar un angioTC urgente. Teniendo en cuenta el deterioro agudo de la función renal se llevó a cabo con mínima infusión de contraste de iomeprol, previa consulta con Alergología para confirmar estudio de alergia a contraste yodado. En este TC se observaba un riñón derecho con atenuación del parénquima renal y disminuido de tamaño (6 cm) con respecto el contralateral, con defecto de repleción en el tramo inicial de la arteria renal derecha y sutil relleno distal. El riñón izquierdo era de 12 cm pero presentaba una estenosis crítica en el ostium de la arteria renal con una placa calcificada a este nivel (*figuras 1 y 2*). Finalmente, ante estos resultados, se solicitó valoración urgente por Radiología Intervencionista, quienes realizaron angioplastia y colocación de stent con éxito sobre la arteria renal izquierda. No se realizó intervención sobre la arteria renal derecha por oclusión completa de la misma y signos de isquemia crónica radiológicos.

Figura 1



Figura 2



Posteriormente la paciente quedó ingresada a cargo de Nefrología con buena evolución de la función renal y diuresis espontánea de más de 2 litros al día con mejoría de la sobrecarga hídrica progresiva. Al alta tres días después de la intervención endovascular, presentaba un control analítico con Cr 1.83 mg/dL (FG 28) y sistemático de orina normalizado. Se mantuvo normotensa con un fármaco antihipertensivo de la familia de los betabloqueantes y actualmente recibe tratamiento con doble antiagregante hasta completar 6 meses, tras lo cual permanecerá con ácido acetilsalicílico indefinidamente. Se añadió al tratamiento una estatina para control del perfil lipídico.

DISCUSIÓN Y/O TRANSCENDENCIA CLÍNICA

El síndrome de Leriche es una enfermedad oclusiva aortoiliaca definida en la primera mitad del siglo XX por un cuadro clínico consistente en claudicación de los MMII, atrofia muscular de los mismos, palidez y debilidad o ausencia de pulsos distales y, en el caso del varón, incapacidad para la erección⁴. La fisiopatología de la enfermedad no es bien conocida. Parece iniciarse una estrechez de la luz vascular a nivel del extremo distal de la aorta abdominal, sobre la bifurcación aortoiliaca o sobre alguna de las ilíacas comunes. Esta lesión inflamatoria progresaría al resto del árbol vascular, limitándose con mayor frecuencia al tramo aórtico infrarrenal. No obstante, se ha descrito en niveles superiores de la aorta, afectando a otras ramas arteriales, incluidas las arterias renales^{3,5,6}. Los síntomas isquémicos son además dependientes del grado de desarrollo de circulación colateral, habiéndose reportado desde casos asintomáticos de diagnóstico incidental hasta casos de fracaso multiorgánico por oclusión aguda multivascular^{7,8}. Es más frecuente en pacientes de mediana edad, hombres, fumadores y con factores de riesgo cardiovascular clásicos como hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia. Su diagnóstico definitivo requiere estudio por TC con contraste, la prueba de elección, o angiografía, prueba invasiva que puede ser terapéutica en un mismo tiempo. Se ha descrito el uso de contraste con dióxido de carbono para esta última, minimizando el uso de contraste yodado en casos de alergias o de deterioro agudo de la función renal, lo que la hace de especial valor en situaciones de riesgo alto de nefrotoxicidad inducida por yodo⁹.

El tratamiento del síndrome de Leriche depende de la extensión de la afectación vascular y requiere primordialmente de una intervención quirúrgica con endarterectomía de la bifurcación aortoiliaca y/o colocación de un bypass aortobifemoral^{2,5}. De forma alternativa se ha descrito la realización de angioplastia percutánea con stent, que en los últimos años está ganando popularidad. Este último es el tratamiento más frecuentemente utilizado en los casos de estenosis de la arteria renal, independientemente de la causa, con buenos resultados cuanto más prematuro es el tratamiento desde el establecimiento de la estenosis y por tanto de la isquemia renal³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bourgault M, Grimbert P, Verret C, et al. Acute Renal Infarction: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8⁽³⁾:392-398.
2. Caravaca-Fontán F, Pampa Saico S, Elías Triviño S, et al. Infarto renal agudo: características clínicas y factores pronósticos. *Nefrología*. 2016;36⁽²⁾:141-148.
3. Dimitrios M, Achilles C, Andrew K, et al. Bilateral Renal Artery Stenting in a Patient with Leriche Syndrome. *Urol Int*. 2004;73:283-284.

4. Leriche R, Morel A. *The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. Ann Surg.* 1948;127:193-206.
5. Wooten C, Hayat M, du Plessis M, et al. *Anatomical Significance in Aortoiliac Occlusive Disease. Clinical Anatomy.* 2014;27:1264-1274.
6. Lin CW, Liu CY, Chen CH. *Acute Renal Infarction: An Atypical Presentation of Leriche Syndrome. Intern Med.* 2012;51:2485.
7. Morotti A, Busso M, Cinardo P, et al. *When colateral vessels matter: asymptomatic Leriche syndrome. Clin Case Rep.* 2015;3(11):960-961.
8. McCoy CE, Patierno S, Lotfipour S. *Leriche Syndrome Presenting with Multisystem Vaso-Occlusive Catastrophe. West J Emerg Med.* 2015;16(4):583-586.
9. Sharafuddin MJ, Marjan AE. *Current status of carbon dioxide angiography. J Vasc Surg.* 2017;66(2):618-637. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.03.446.

XIII ENCUENTRO DE RESIDENTES

Índice de autores

ÍNDICE DE AUTORES

A

Alcántara Laguna, M	80
Alfaro Lara, V	142
Arnés García, D	88, 105

B

Beltrán Ávila, F	169
Bermúdez Jiménez, F.....	197
Bernal Sánchez Arjona, M.....	175
Blanco Taboada, A	40, 175
Blázquez Roselló, S.....	205
Bravo Domínguez, P.....	175, 227
Bustos Merlo, A.....	96

C

Camean Castillo, A.....	112
Canelo Moreno, J	21
Cantero Nieto, L	227
Casas González, C	220
Castillo Matus, M	40, 175
Ceballos Torres, Á	169
Cerdá Vilaplana, C.....	234
Corpas Jiménez, M	80

D

de Lara Gutiérrez, I.....	21
del Can Sánchez, D.....	21
del Pozo Álvarez, R	234
Delgado Mainar, P	192
Díaz Gómez, L.....	128, 184
Díaz Jiménez, P	33

E

Escalona Rodríguez, S	120
Espinosa Torres, F	154

F

Fernández Criado, J	227
Fernández Ojeda, R.....	227
Fernández Ontiveros, S.....	169
Fernández Pérez, P	205
Fernández Reyes, D	169
Franco Ruedas, C	40
Fuentes Jiménez, F	80

G

Galán Azcona, M.....	227
Gallardo Alguacil, B.....	65
Gámez Mancera, R.....	14
García Chumillas, V	184
García Cortés, M	205
García García, L.....	40
Garzón Hernández, V	192
Gómez Morales, L	227
Gómez Ronquillo, P.....	197
González Bustos, P	50, 96, 135, 192
González Estrada, A.....	154
Guerrero Martínez, F.....	135
Gutierrez Vílchez, E	220

H

Henares Rodríguez, A.....	192
Hernández García, E	128, 184
Hernández Marrero, D.....	72
Hernández Quiles, C	14
Hidalgo Martín, B	205

J

Jaén Águila, F.....	50, 58, 96, 105, 135, 160
Jiménez De Juan, C	14, 33
Jiménez, P.....	14, 33
Jiménez Torres, J.....	80

L

Lanseros Tenllado, J.....	14
Leon Fradejas, M.....	220
Lobato Cano, R.....	105, 135, 160
Lojo Cruz, C	26, 112
Lucena Torres, L.....	58

M

Mañero Rodríguez, C	128
Márquez López, L.....	142, 154
Martín Alcalá, C.....	205
Martínez De Victoria Carazo, J.....	169
Martin Reyes, G.....	220
Martín Villén, L.....	120
Mediavilla García, J	50, 58, 88, 96, 135, 197
Mendoza, M	120
Millán Orge, M	80
Molina León, M.....	65
Moliz Cordón, C	72, 234
Mora Delgado, J.....	26, 112
Moya Megías, R	50
Muñoz Sánchez, A	72, 234

N

Naranjo Arellanos, M	40
Naranjo Gallego, F.....	128
Navarro Rodríguez, J.....	120
Noguera Sánchez, L.....	175

O

Ollero Baturone, M	14
Ortega Reina, M	142, 154
Orti Cuerva, F	142

P

Parejo Morón, A.....	169
Pérez Temprano, R.....	65
Piñar Rodríguez, A.....	21
Pitto Robles, I.....	88, 105
Polaina Rusillo, M.....	205
Polo Criado, C.....	72
Prinet, L.....	58
Pumar López, A.....	21

R

Ramos Antón, B	72
Roa Chamorro, R.....	50, 58, 88, 96, 135, 197
Rodríguez Carrillo, M.....	40, 175
Rodríguez Sánchez, S.....	142, 154
Romero Lluch, A.....	142
Rosales Castillo, A.....	58, 96
Rosal Obrador, J.....	26
Rubio Marín, P.....	26
Ruiz Hueso, R.....	65

S

Sánchez Jiménez, F	65
Soto Moreno, A	21

T

Ternero Vega, J.....	33
Toledo Rojas, R	220

V

Vázquez Sánchez, T	72
--------------------------	----

Patrocinado por:

